

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sporanox 100 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Itrakonazol 100 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: sukrose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Blå, opak topp og rosa transparent bunn.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Candidavaginititt resistent mot lokal behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Candidavaginititt: En dags behandling med 2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om kvelden.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Kliniske data på bruk av Sporanox kapsler hos pediatriske pasienter er begrensede. Bruk av Sporanox kapsler hos pediatriske pasienter er ikke anbefalt med mindre mulig nytte anses å oppveie mulig risiko (se pkt. 4.4, 5.2).

Eldre

Kliniske data på bruk av Sporanox kapsler hos eldre pasienter er begrensede. Det anbefales å bruke Sporanox kapsler hos disse pasientene kun dersom mulig nytte anses å oppveie mulig risiko. Det anbefales generelt at det ved dosevalg hos en eldre pasient tas hensyn til større hyppighet av redusert lever-, nyre- eller hjertefunksjon og til samtidige sykdommer eller annen legemiddelbehandling (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede data på bruk av peroral itraconazol hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det bør utvises forsiktighet når dette legemidlet brukes i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrensede data på bruk av peroral itraconazol hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Itraconazoleksponeringen kan være lavere hos enkelte pasienter med nyreinsuffisiens. Bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dosejustering kan vurderes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Kapslene skal tas umiddelbart etter måltid.

Kapslene skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Sporanox kapsler skal ikke brukes under graviditet, med mindre infeksjonen er livstruende (se pkt. 4.6.). Kvinner i fertil alder som tar Sporanox skal bruke prevensjon. Sikker prevensjon skal brukes frem til neste menstruasjonssyklus etter at behandlingen med Sporanox er avsluttet.
- Sporanox kapsler skal ikke gis til pasienter med tegn på ventrikkeldysfunksjon som stuvningssvikt eller anamnese med hjertesvikt, unntatt ved behandling av livstruende eller andre alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av Sporanox kapsler og en rekke CYP3A4-substrater, slik som eksemplene gitt nedenfor, er kontraindisert (se pkt. 4.4 og 4.5):

Analgetika, anestetika		
Ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)		
Antibakterielle midler til systemisk bruk, antimykobakterielle midler, antimykotika til systemisk bruk		
Isavukonazol		
Anthelmintika, protozomidler		
Halofantrin		
Antihistaminer til systemisk bruk		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastiske midler		
Irinotekan	Venetoklaks (hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi i oppstarts- og dosetitreringsfasen for venetoklaks)	
Antitrombotiske midler		
Dabigatran	Tikagrelor	
Antivirale midler til systemisk bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller uten dasabuvir)		
Hjerte og kretsløp (midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, antihypertensiver, betablokkere, kalsiumantagonister, hjerteterapi, diuretika)		
Aliskiren	Eplerenon	Kinidin
Bepridil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (pulmonal hypertensjon)
Dofetilid	Lerkanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Gastrointestinale legemidler, inkludert antidiarroika, tarmantiseptika og antiinflammatoriske midler, antiemetika og kvalmestillende midler, midler mot forstoppelse, midler mot funksjonelle gastrointestinale lidelser		
Cisaprid	Domperidon	Naloksegol
Immunosuppressiva		
Voklosporin		

Lipidmodifiserende midler		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psykoanaleptika, psykoleptika (f.eks. antipsykotika, anxiolytika og hypnotika)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oral)	Kvetiapin	Triazolam
Urologika		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon)
Dapoksetin	Fesoterodin (hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon)	Vardenafil (hos pasienter over 75 år)
Andre legemidler og andre substanser		
Kolkisin (hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon)	Eliglustat (hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme, hos pasienter med middels eller rask CYP2D6-metabolisme som tar en potent eller moderat CYP2D6-hemmer)	

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kryssoverfølsomhet

Det foreligger begrenset informasjon om kryssoverfølsomhet mellom itraconazol og andre antimykotika av azoltypen. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Sporanox kapsler til pasienter som er overfølsomme overfor andre azolpreparater.

Hjerteeffekter

I en studie hvor friske frivillige forsøkspersoner ble behandlet med Sporanox intravenøst, ble det observert en forbigående, asymptomatisk reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjons-fraksjon. Dette var normalisert før neste infusjon. Det er ukjent om dette funnet er av klinisk betydning ved bruk av perorale formuleringer.

Det er vist at itraconazol har en negativ inotrop effekt, og Sporanox er satt i sammenheng med rapporter på hjertesvikt. Hjertesvikt forekom hyppigere ved total daglig dose på 400 mg enn ved lavere totaldoser, noe som indikerer at risiko for hjertesvikt kan øke med økende total daglig dose itraconazol.

Sporanox bør ikke benyttes av pasienter med hjertesvikt, eller av pasienter med hjertesvikt i anamnesen, uten at fordelene klart oppveier risikoen. Det individuelle nytte/risiko aspektet bør vurderes på bakgrunn av indikasjonens alvorlighetsgrad, doseringsregimet (d.v.s. total daglig dose), og individuelle risikofaktorer for hjertesvikt. Disse risikofaktorene inkluderer hjertesykdom som ischemisk sykdom og klaffefeil, alvorlig lungesykdom som kronisk obstruktiv lungesykdom, nyresvikt og andre tilstander med ødem. Slike pasienter må informeres om symptomer på hjertesvikt, de må behandles med forsiktighet, og bør monitoreres for symptomer på hjertesvikt under behandlingen. Hvis slike symptomer oppstår under behandlingen, bør Sporanox seponeres.

Kalsiumblokkere kan ha negative inotrope effekter som kan forsterke tilsvarende effekt av itraconazol. I tillegg kan itraconazol inhibere metabolismen av kalsiumblokkere. På grunn av økt risiko for hjertesvikt må det derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av itraconazol og kalsiumblokkere (se pkt. 4.5).

Levereffekter

Svært sjeldne tilfeller av levertotoksisitet, inkludert noen tilfeller av akutt leversvikt med fatalt utfall, har forekommet ved bruk av Sporanox. De fleste av disse tilfellene forekom hos pasienter som hadde kjent leversykdom, ble behandlet for systemiske indikasjoner, hadde signifikante andre medisinske tilstander og/eller brukte andre levertoksiske legemidler. Noen pasienter hadde ingen klare risikofaktorer for leversykdom. Enkelte av disse tilfellene ble observert i løpet av den første behandlings-måneden, inkludert noen i løpet av første behandlingsuke. Det bør vurderes å monitorere leverfunksjonen hos pasienter som får behandling med Sporanox. Pasientene bør instrueres til straks å kontakte lege ved tegn og symptomer på hepatitt, som anorexia, kvalme, oppkast, slapphet, magesmerter og mørk urin. Hos slike pasienter bør behandlingen seponeres umiddelbart, og det bør foretas leverfunksjonsundersøkelser.

Det foreligger begrensede data på bruk av peroral itraconazol hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises når legemidlet brukes i denne pasientpopulasjonen, og pasienter med nedsatt leverfunksjon bør overvåkes nøye ved bruk av itraconazol. Det anbefales å ta hensyn til den forlengede eliminasjonshalveringstiden til itraconazol, observert i den kliniske studien med perorale enkeltdoser av itraconazol kapsler hos cirrhotiske pasienter, når man beslutter å starte behandling med andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4.

Hos pasienter med økte eller unormale leverenzymnivåer eller aktiv leversykdom, eller som har opplevd levertoksisitet med andre legemidler, frarådes behandling med Sporanox på det sterkeste, med mindre det foreligger en alvorlig eller livstruende situasjon hvor forventet nytte er større enn risikoen. Det anbefales at leverfunksjonen overvåkes hos pasienter med kjente leverfunksjonsforstyrrelser eller som har opplevd levertoksisitet med andre legemidler (Se pkt. 5.2).

Redusert surhetsgrad i ventrikkelen

Absorpsjonen av itraconazol fra Sporanox kapsler avtar ved redusert surhetsgrad i ventrikkelen. Hos pasienter med redusert surhetsgrad i ventrikkelen forårsaket av sykdom (f.eks. pasienter med aklorhydri) eller samtidige legemidler (f.eks. pasienter som tar legemidler som reduserer surhetsgraden i ventrikkelen), anbefales det å innta Sporanox kapsler sammen med syrlig drikke (som for eksempel coladrikker, ikke light-varianter).

Når samtidig behandling med syrenøytraliserende legemidler (f.eks. aluminiumhydroksid) skal disse administreres minst 1 time før og 2 timer etter inntak av Sporanox-kapsler.

Den antimykotiske effekten bør overvåkes og itraconazoldosen økes ved behov. Se pkt. 4.5 og 5.2.

Pediatrisk populasjon

Kliniske data på bruk av Sporanox kapsler hos pediatriske pasienter er begrensede. Bruk av Sporanox kapsler hos pediatriske pasienter er ikke anbefalt hvis ikke mulig nytte anses å oppveie mulig risiko.

Eldre

Kliniske data på bruk av Sporanox kapsler hos eldre pasienter er begrensede. Sporanox kapsler bør ikke brukes hos disse pasientene hvis ikke mulig nytte anses å oppveie mulig risiko.

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrensede data på bruk av peroral itraconazol hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises når legemidlet gis til denne pasientpopulasjonen. Itraconazoleksponeringen kan være lavere hos enkelte pasienter med nyreinsuffisiens, og dosejustering bør vurderes.

Hørselstap

Forbigående eller permanent hørselstap er rapportert hos pasienter som får behandling med itraconazol. Flere av disse rapportene inkluderte samtidig administrering av kinidin som er

kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Hørselstapet går vanligvis over når behandlingen avsluttes, men kan vedvare hos enkelte pasienter.

Immunsuprimerte pasienter

Hos enkelte immunsuprimerte pasienter (for eksempel pasienter med neutropeni, AIDS, organtransplantater) kan den perorale biotilgjengeligheten av Sporanox kapsler være redusert.

Pasienter med umiddelbart livstruende systemiske soppinfeksjoner

På grunn av de farmakokinetiske egenskapene til itraconazol (se pkt. 5.2) anbefales det ikke å starte opp behandling med Sporanox kapsler hos pasienter med umiddelbart livstruende systemisk soppinfeksjon.

Pasienter med AIDS

Hos pasienter med AIDS som behandles for en systemisk soppinfeksjon, som sporotrikose, blastomykose, histoplasmose eller kryptokokkose (meningeal eller ikke-meningeal), og med antatt risiko for tilbakefall, bør behandlende lege vurdere behovet for vedlikeholdsbehandling.

Cystisk fibrose

Hos pasienter med cystisk fibrose er det observert store inter-individuelle forskjeller i oral biotilgjengelighet av itraconazol. Hos noen pasienter var plasmakonsentrasjoner lavere enn terapeutisk konsentrasjon (se pkt 5.2). Dersom en pasient ikke responderer på Sporanox kapsler bør det vurderes å bytte til annen behandling.

Nevropati

Hvis det oppstår nevropati som kan tilskrives Sporanox kapsler bør behandlingen seponeres.

Forstyrrelser i karbohydratstoffsiftet

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Kryssresistens

Ved systemisk candidose og mistanke om flukonazolresistente stammer av *Candida*-arter, kan det ikke antas at disse er følsomme overfor itraconazol, og deres følsomhet bør derfor testes før oppstart av itraconazolbehandling.

Byttbarhet

Det anbefales ikke å veksle mellom bruk av Sporanox kapsler og Sporanox mikstur, oppløsning. Dette fordi legemiddeleksponeringen er høyere med miksturen enn med kapslene ved bruk av samme dose av legemidlet.

Interaksjonspotensiale

Samtidig bruk av spesifikke legemidler og itraconazol kan medføre endringer i effekten til itraconazol og/eller legemidlet som tas samtidig. Dette kan ha livstruende effekter og/eller medføre plutselig død. Legemidler som er kontraindiserte, som bør unngås eller anbefalt brukt med forholdsregler sammen med itraconazol er listet opp i pkt. 4.3 og pkt. 4.5.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Itraconazol metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Andre substanser som deler denne metabolismeveien eller påvirker CYP3A4-aktivitet kan påvirke farmakokinetikken til itraconazol. Itraconazol er en sterk CYP3A4-hemmer og en P-glykoproteinhemmer og brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmer.

Itraconazol kan påvirke farmakokinetikken til andre substanser som deler denne metabolismeveien eller disse proteintransportørveiene.

Eksempler på legemidler som kan påvirke plasmakonsentrasjonen av itraconazol er presentert etter legemiddelklasse i tabell 1 nedenfor. Eksempler på legemidler hvor plasmakonsentrasjonen kan påvirkes av itraconazol er presentert i tabell 2 nedenfor. På grunn av det store antallet interaksjoner, er mulige endringer i sikkerhet eller effekt av interagerende legemidler ikke tatt med. Listen med eksempler på interagerende legemidler i tabellene nedenfor er ikke komplett, og derfor skal produktinformasjonen til hvert legemiddel som brukes samtidig med itraconazol, sjekkes for informasjon relatert til metabolismevei, interaksjonsmekanismer, mulige risikoer og spesifikke tiltak ved samtidig bruk.

Interaksjoner beskrevet i disse tabellene er gruppert som kontraindisert, ikke anbefalt eller brukes med forsiktighet sammen med itraconazol, hvor det tas hensyn til graden av konsentrasjonsøkning og sikkerhetsprofilen til det interagerende legemidlet (se også pkt. 4.3 og 4.4 for mer informasjon). Interaksjonspotensialet til de oppførte legemidlene ble evaluert basert på humane farmakokinetikkstudier av itraconazol, og/eller humane farmakokinetikkstudier av andre potente CYP3A4-hemmere (feks. ketokonazol) og/eller *in vitro*-data.

- ‘Kontraindisert’: Legemidlet skal ikke under noen omstendigheter gis sammen med itraconazol, eller innen de første to ukene etter seponering av itraconazol.
- ‘Ikke anbefalt’: Bruk av legemidlet bør unngås under og inntil to uker etter seponering av behandling med itraconazol, med mindre nytten oppveier den potensielt økte risikoen for bivirkninger. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales klinisk overvåking for tegn eller symptomer på økt eller forlenget effekt eller bivirkninger av det samtidig administrerte legemidlet, samt reduksjon eller avbrudd av doseringen ved behov. Hvis relevant anbefales det å måle plasmakonsentrasjonen av det samtidig administrerte legemidlet.
- ‘Brukes med forsiktighet’: Grundig overvåking anbefales dersom legemidlet gis sammen med itraconazol. Ved samtidig bruk anbefales det at pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på økt eller forlenget effekt eller bivirkninger av det interagerende legemidlet, samt reduksjon av doseringen ved behov. Hvis relevant anbefales det å måle plasmakonsentrasjonen av det samtidig administrerte legemidlet.

Interaksjonene listet opp i disse tabellene har blitt beskrevet i studier som ble gjennomført med anbefalte doser av itraconazol. Graden av interaksjon kan imidlertid avhenge av administrert itraconazoldose. En sterkere interaksjon kan oppstå ved en høyere dose eller ved kortere doseringsintervall. Ekstrapolering av funnene til andre doseringsregimer eller andre legemidler skal foretas med forsiktighet.

Straks behandlingen seponeres faller plasmakonsentrasjonen av itraconazol til en nærmest ikke detekterbar konsentrasjon i løpet av 7 til 14 dager, avhengig av dose og behandlingsvarighet. Hos pasienter med levercirrhose eller hos forsøkspersoner som får CYP3A4-hemmere, kan fallet i plasmakonsentrasjon være enda mer gradvis. Dette er spesielt viktig ved oppstart av behandling med legemidler hvor metabolismen påvirkes av itraconazol (se pkt. 5.2).

Tabell 1: Eksempler på legemidler som kan påvirke plasmakonsentrasjonen av itraconazol, presentert etter legemiddelklasse

Eksempler på legemiddelklasse (perorale [PO] enkeltdose, hvis ikke annet er angitt)	Forventet/mulig effekt på itraconazolnivå (↑ = økning, ↔ = ingen endring, ↓ = reduksjon)	Klinisk kommentar (se tilleggsinformasjon ovenfor, samt pkt. 4.3 og 4.4)
Antibakterielle midler til systemisk bruk, antimykobakterielle midler		
Isoniazid	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at isoniazid reduserer konsentrasjonen av itraconazol.	Ikke anbefalt

Rifampicin PO 600 mg OD	Itrakonazol AUC ↓	Ikke anbefalt
Rifabutin PO 300 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Ikke anbefalt
Ciprofloksacin PO 500 mg BID	Itrakonazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Brukes med forsiktighet
Erytromycin 1 g	Itrakonazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Brukes med forsiktighet
Klaritromycin PO 500 mg BID	Itrakonazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Brukes med forsiktighet
Antiepileptika		
Karbamazepin, fenobarbital	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at disse legemidlene reduserer konsentrasjonen av itrakonazol.	Ikke anbefalt
Fenytoin PO 300 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroksyitrakonazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Ikke anbefalt
Antineoplastiske midler		
Idelalisib	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at idelalisib øker konsentrasjonen av itrakonazol.	Brukes med forsiktighet
Antivirale midler til systemisk bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller uten dasabuvir)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at disse legemidlene øker konsentrasjonen av itrakonazol.	Kontraindisert
Efavirenz 600 mg	Itrakonazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; hydroksyitrakonazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Ikke anbefalt
Nevirapin PO 200 mg OD	Itrakonazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Ikke anbefalt
Kobicistat, darunavir (forsterket) elvitegravir (ritonavirforsterket), fosamprenavir (ritonavirforsterket) ritonavir sakinavir (ritonavirforsterket)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at disse legemidlene øker konsentrasjonen av itrakonazol.	Brukes med forsiktighet
Indinavir PO 800 mg TID	Itrakonazol konsentrasjon ↑	Brukes med forsiktighet
Kalsiumantagonister		
Diltiazem	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at diltiazem øker konsentrasjonen av itrakonazol.	Brukes med forsiktighet
Legemidler mot syrerelaterte lidelser		
Antacida (aluminum, kalsium, magnesium eller natriumbikarbonat), H ₂ -reseptorantagonister (f.eks. cimetidin, ranitidin),	Itrakonazol C _{max} ↓, AUC ↓	Brukes med forsiktighet

protonpumpehemmere (f.eks. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)		
Respirasjonsorganer: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet		
Lumakaftor/ivakaftor PO 200/250 mg BID	Itrakonazolkonsentrasjon ↓	Ikke anbefalt
Annet		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at johannesurt reduserer konsentrasjonen av itraconazol.	Ikke anbefalt

Tabell 2: Eksempler på legemidler hvor plasmakonsentrasjonen kan påvirkes av itraconazol, presentert etter legemiddelklasse

Eksempler på legemiddelklasse (PO enkeltdose, hvis ikke annet er angitt)	Forventet/mulig effekt på legemiddelnivå (↑ = økning, ↔ = ingen endring, ↓ = reduksjon)	Klinisk kommentar (se tilleggsinformasjon ovenfor, samt pkt. 4.3 og 4.4)
Analgetika, anestetika		
Ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergometrin)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Kontraindisert
Eletriptan, fentanyl	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Ikke anbefalt
Alfentanil, buprenorfin (i.v. og sublingual), kannabinoider, metadon, sufentanil	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Oksykodon PO 10 mg,	Oksykodon PO: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4 ganger	Brukes med forsiktighet
Oksykodon i.v. 0,1 mg/kg	Oksykodon i.v.: AUC ↑ 51 %	Brukes med forsiktighet
Antibakterielle midler til systemisk bruk, antimykobakterielle midler, antimykotika til systemisk bruk		
Isavukonazol	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av isavukonazol.	Kontraindisert
Bedakvilin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av bedakvilin.	Ikke anbefalt
Rifabutin PO 300 mg OD	Rifabutinkonsentrasjon ↑ (omfang ukjent)	Ikke anbefalt
Klaritromycin PO 500 mg BID	Klaritromycinkonsentrasjon ↑	Brukes med forsiktighet
Delamanid	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at	Brukes med forsiktighet

	itrakonazol øker konsentrasjonen av delamanid.	
Antiepileptika		
Karbamazepin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av karbamazepin.	Ikke anbefalt
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler		
Meloksikam 15 mg	Meloksikam $C_{\max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Brukes med forsiktighet
Anthelmintika, protozomidler		
Halofantrin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av halofantrin.	Kontraindisert
Artemeter-lumefantrin, prazikvantel	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Kinin 300 mg	Kinin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 96 %	Brukes med forsiktighet
Antihistaminer til systemisk bruk		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Kontraindisert
Ebastin 20 mg	Ebastin $C_{\max}$ ↑ 2,5 ganger, AUC ↑ 6,2 ganger Karabastin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,1 ganger	Ikke anbefalt
Bilastin, rupatidin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Antineoplastiske midler		
Irinotekan	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av irinotekan og dets aktive metabolitt.	Kontraindisert
Venetoklaks	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av venetoklaks.	Kontraindisert hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi i oppstarts- og dosetitreringsfasen for venetoklaks. Ellers ikke anbefalt med mindre fordel oppveier risiko. Se preparatomtalen for venetoklaks.
Aksitinib, bosutinib, kabazitaksel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib,	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker	Ikke anbefalt

dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumabemtansin, vinkaalkaloider (f.eks. vinflunin, vinorelbin)	konsentrasjonen av disse legemidlene, unntatt kabazitaxel og regorafenib. Ingen statistisk signifikant endring i kabazitakseleksponering, men en stor variasjon i resultatene ble observert. Regorafenibs AUC forventes å reduseres (estimert ut fra aktiv enhet)	
Kobimetinib 10 mg	Kobimetinib C _{max} ↑ 3,2 ganger, AUC ↑ 6,7 ganger	Ikke anbefalt
Entrectinib	Entrectinib C _{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0 ganger	Ikke anbefalt
Olaparib 100 mg	Olaparib C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 ganger	Ikke anbefalt
Talazoparib	Talazoparib C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Ikke anbefalt
Alitretinoin (oral), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruksolitinib, sonidegib, tretinoin (oral)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Busulfan 1 mg/kg hver 6. time	Busulfan C _{max} ↑, AUC ↑	Brukes med forsiktighet
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C _{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Brukes med forsiktighet
Pemigatinib	Pemigatinib C _{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Brukes med forsiktighet
Antitrombotiske midler		
Dabigatran, tikagrelor	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Kontraindisert
Apiksaban, edoksaban, rivaroksaban, vorapaksar	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Ikke anbefalt
Cilostazol, kumariner (f.eks. warfarin)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Antivirale midler til systemisk bruk		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (med eller uten dasabuvir)	Itraconazol kan øke paritaprevirkonsentrasjonen.	Kontraindisert
Elbasvir/grazoprevir, tenofoviralefenamidfumarat (TAF), tenofoviridisoproksilfumarat (TDF)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itraconazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Ikke anbefalt

Kobicistat, elvitegravir (ritonavirforsterket), glekaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, sakinavir	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Indinavir PO 800 mg TID	Indinavir $C_{\max}$ $\leftrightarrow$, AUC $\uparrow$	Brukes med forsiktighet
Hjerte og kretsløp (midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, antihypertensiver, betablokkere, kalsiumantagonister, hjerteterapi, diuretika)		
Bepidil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (pulmonal hypertensjon)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Kontraindisert
Aliskiren 150 mg	Aliskiren $C_{\max}$ $\uparrow$ 5,8 ganger, AUC $\uparrow$ 6,5 ganger	Kontraindisert
Kinidin 100 mg	Kinidin $C_{\max}$ $\uparrow$ 59 %, AUC $\uparrow$ 2,4 ganger	Kontraindisert
Felodipin 5 mg	Felodipin $C_{\max}$ $\uparrow$ 7,8 ganger, AUC $\uparrow$ 6,3 ganger	Ikke anbefalt
Riociguat, tadalafil (pulmonal hypertensjon)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Ikke anbefalt
Bosentan, diltiazem, guanafacin, andre dihydropyridiner (f.eks. amlodipin, isradipin, nefidipin, nimodipin), verapamil	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Digoksin 0,5 mg	Digoksin $C_{\max}$ $\uparrow$ 34 %, AUC $\uparrow$ 68 %	Brukes med forsiktighet
Nadolol 30 mg	Nadolol $C_{\max}$ $\uparrow$ 4,7 ganger, AUC $\uparrow$ 2,2 ganger	Brukes med forsiktighet
Kortikosteroider til systemisk bruk; midler ved obstruktiv lungesykdom		
Ciklesonid, salmeterol	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av salmeterol og den aktive metabolitten til ciklesonid.	Ikke anbefalt
Budesonid INH 1 mg SD	Budesonid INH $C_{\max}$ $\uparrow$ 65 %, AUC $\uparrow$ 4,2 ganger; budesonid (andre formuleringer) konsentrasjon $\uparrow$	Brukes med forsiktighet
Deksametason i.v. 5 mg Deksametason PO 4,5 mg	Deksametason i.v.: $C_{\max}$ $\leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ 3,3 ganger Deksametason PO: $C_{\max}$ $\uparrow$ 69 %, AUC $\uparrow$ 3,7 ganger	Brukes med forsiktighet
Flutikason INH 1 mg BID,	Flutikason INH konsentrasjon $\uparrow$	Brukes med forsiktighet
Metylprednisolon 16 mg	Metylprednisolon PO $C_{\max}$ $\uparrow$ 92 %, AUC $\uparrow$ 3,9 ganger Metylprednisolon i.v.	Brukes med forsiktighet

	AUC ↑ 2,6 ganger	
Flutikason nasal	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av nasalt administrert flutikason.	Brukes med forsiktighet
Midler til diabetesbehandling		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid C _{max} ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Brukes med forsiktighet
Saksagliptin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av saksagliptin.	Brukes med forsiktighet
Gastrointestinale legemidler, inkludert antidiarroika, tarmantiseptika og antiinflammatoriske midler, antiemetika og kvalmestillende midler, midler mot forstoppelse, midler mot funksjonelle gastrointestinale lidelser		
Cisaprid, naloksegol	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Kontraindisert
Domperidon 20 mg	Domperidon C _{max} ↑ 2,7 ganger, AUC ↑ 3,2 ganger	Kontraindisert
Aprepitant, loperamid, netupitant	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Immunosuppressiver		
Voklosporin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av voklosporin.	Kontraindisert
Sirolimus (rapamycin)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av sirolimus.	Ikke anbefalt
Ciklosporin, takrolimus	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Takrolimus i.v. 0,03 mg/kg OD	Takrolimus i.v. konsentrasjon ↑	Brukes med forsiktighet
Lipidmodifiserende midler		
Lomitapid	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av lomitapid.	Kontraindisert
Lovastatin 40 mg	Lovastatin C _{max} ↑ 14,5-> 20 ganger, AUC ↑ > 14,8-> 20 ganger Lovastatinsyre C _{max} ↑ 11,5-13 ganger, AUC ↑ 15,4-20 ganger	Kontraindisert
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsyre	Kontraindisert

	C _{max} ↑ 17 ganger, AUC ↑ 19 ganger	
Atorvastatin	Atorvastatinsyre: C _{max} ↔ til ↑ 2,5 ganger, AUC ↑ 40 % til 3 ganger	Ikke anbefalt
Psykoanaleptika, psykoleptika (f.eks. antipsykotika, anxiolytika og hypnotika)		
Lurasidon, pimoziid, kvetiapin, sertindol	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Kontraindisert
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) C _{max} ↑ 2,5 til 3,4 ganger, AUC ↑ 6,6 til 10,8 ganger	Kontraindisert
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C _{max} ↑, AUC ↑	Kontraindisert
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,8 ganger	Brukes med forsiktighet
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C _{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Brukes med forsiktighet
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,6 ganger	Brukes med forsiktighet
Buspiron 10 mg	Buspiron C _{max} ↑ 13,4 ganger, AUC ↑ 19,2 ganger	Brukes med forsiktighet
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: konsentrasjon ↑ Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av midazolam etter oromukosal administrasjon.	Brukes med forsiktighet
Risperidon 2-8 mg/døgn	Risperidon og aktiv metabolitt konsentrasjon ↑	Brukes med forsiktighet
Zopiklon 7,5 mg	Zopiklon C _{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Brukes med forsiktighet
Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboksetin, venlafaksin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Respirasjonsorganer: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet		
Lumakaftor/ivakaftor PO 200/250 mg BID	Ivakaftor C _{max} ↑ 3,6 ganger, AUC ↑ 4,3 ganger lumakaftor C _{max} ↔, AUC ↔	Ikke anbefalt
Ivakaftor	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av ivakaftor.	Brukes med forsiktighet
Kjønns hormoner og midler med effekt på genitalia; andre gynekologiske midler		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Urologika		
Avanafil, dapoksetin,	Selv om det ikke er undersøkt	Kontraindisert

darifenacin	direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	
Fesoterodin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av den aktive metabolitten 5-hydroksymetyl-tolterodin.	Moderat eller alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon: Kontraindisert Lett nedsatt nyre- eller leverfunksjon: Samtidig bruk bør unngås Normal nyre- eller leverfunksjon: Brukes med forsiktighet med en maksimal fesoterodindose på 4 mg.
Solifenacin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av solifenacin.	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon: Kontraindisert Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon: Kontraindisert Brukes med forsiktighet hos alle andre pasienter med en maksimal solifenacindose på 5 mg.
Vardenafil	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av vardenafil.	Kontraindisert hos pasienter over 75 år; ellers ikke anbefalt.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (erektile dysfunksjon og benign prostatahyperplasi), tamsulosin, tolterodin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Ikke anbefalt
Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (erektile dysfunksjon)	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av disse legemidlene.	Brukes med forsiktighet
Oksybutynin 5 mg	Oksybutynin C_{max} ↑ 2 ganger, AUC ↑ 2 ganger N-desetyloksybutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Etter transdermal administrasjon: Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av oksybutynin etter transdermal administrasjon.	Brukes med forsiktighet
Andre legemidler og andre substanser		
Kolkisin	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av kolkisin.	Kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Ikke anbefalt til andre pasienter.
Eliglustat	Selv om det ikke er undersøkt direkte, forventes det at	Kontraindisert hos pasienter med langsom CYP2D6-

	itrakonazol øker konsentrasjonen av eliglustat.	metabolisme. Kontraindisert hos pasienter med middels eller rask CYP2D6-metabolisme som tar en potent eller moderat CYP2D6-hemmer. Brukes med forsiktighet hos pasienter med middels eller rask CYP2D6-metabolisme. Hos pasienter med rask CYP2D6-metabolisme og lett nedsatt leverfunksjon, skal en eliglustatdose på 84 mg/døgn vurderes.
Cinacalcet	Selv om det ikke er undersøkt direkte, er det sannsynlig at itrakonazol øker konsentrasjonen av cinacalcet.	Brukes med forsiktighet

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sporanox skal ikke brukes under graviditet, unntatt i livstruende tilfeller hvor mulig nytte for moren oppveier risikoen for barnet (se pkt. 4.3).

I en rottemodell er det vist at itrakonazol passerer placenta, og dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er begrenset erfaring med bruk av Sporanox under graviditet. Ved bruk etter markedsføring er tilfeller av medfødte avvik rapportert. Disse omfattet misdannelser i skjelett, urogenitaltraktus, hjerte- og kar og øyne samt kromosomavvik og multiple misdannelser. En årsakssammenheng med Sporanox er ikke fastslått.

Epidemiologiske data på eksponering for Sporanox i første trimester av graviditet – for det meste hos pasienter som fikk korttidsbehandling mot vulvovaginal candidose – viste ikke økt risiko for misdannelser sammenlignet med kontrollpersoner som ikke var eksponert for kjente teratogene stoffer.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder som bruker Sporanox kapsler skal bruke prevensjon. Sikker prevensjon skal brukes frem til den neste menstruasjonssyklus etter at behandling med Sporanox er avsluttet.

Amming

En svært liten mengde itrakonazol går over i morsmelk. Forventet nytte av behandling med Sporanox kapsler bør derfor veies mot mulig risiko ved amming. I tvilstilfeller bør pasienter ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bruk av kjøretøy og maskiner bør det tas hensyn til faren for bivirkninger som svimmelhet, synsforsyrrelser og hørselstap (se pkt. 4.8), som kan oppstå i noen tilfeller.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene påvist ved behandling med Sporanox kapsler i kliniske studier og/eller ved spontanrapportering var hodepine, magesmerter og kvalme. De mest alvorlige bivirkningene var alvorlige allergiske reaksjoner, hjertesvikt/stuvningssvikt/lungeødem, pankreatitt,

alvorlig levertoksisitet (inkludert enkelte tilfeller av fatal, akutt leversvikt) og alvorlige hudreaksjoner, se nedenfor “Bivirkningstabell” for frekvenser og andre observerte bivirkninger og pkt. 4.4 for ytterligere informasjon om andre alvorlige effekter.

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabellen nedenfor er fra åpne og dobbeltblindede kliniske studier med Sporanox kapsler med 8 499 pasienter behandlet for dermatomykoser eller onykomykose, og fra spontanrapporter.

Tabellen nedenfor presenterer bivirkninger etter organklassesystem. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger presentert etter frekvens ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Bivirkninger	
Infeksiøse og parasittære sykdommer Mindre vanlige	Sinusitt, øvre luftveisinfectionsjoner, rhinitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne	Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige Sjeldne	Overfølsomhet* Serumsyke, angionevrotisk ødem, anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Sjeldne	Hypertriglyseridemi
Nevrologiske sykdommer Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Hodepine Parestesi, hypestesi, dysgeusi Tremor
Øyesykdommer Sjeldne	Synsforstyrrelse (inkludert diplopi og tåkesyn)
Sykdommer i øre og labyrint Sjeldne	Forbigående eller vedvarende hørselstap*, tinnitus
Hjertesykdommer Sjeldne	Hjertesvikt*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Sjeldne	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Magesmerter, kvalme. Diaré, oppkast, forstoppelse, dyspepsi, flatulens Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige Sjeldne	Leverfunksjonsforstyrrelser Alvorlig levertoksisitet (inkludert enkelte tilfeller av fatal, akutt leversvikt)*, hyperbilirubinemi

Hud- og underhudssykdommer Mindre vanlige Sjeldne	Urticaria, utslett, kløe Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, akutt generalisert eksantematøs pustulose, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, leukocytoklastisk vaskulitt, alopeci, lysfølsomhet
Sykdommer i nyre og urinveier Sjeldne	Pollakisuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige Sjeldne	Menstruasjonsforstyrrelser Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Sjeldne	Ødemer
Undersøkelser Sjeldne	Økt blodkreatinkinase

* se pkt. 4.4

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med Sporanox mikstur, oppløsning og/eller Sporanox i.v. (med unntak av bivirkningen kalt "Inflammasjon på injeksjonsstedet", som er spesifikk for injeksjon som administrasjonsvei).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Granulocytopeni, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet: Anafylaktoid reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi

Psykiatriske lidelser: Forvirringstilstand

Nevrologiske sykdommer: Perifer nevropati*, svimmelhet, søvnighet

Hjertesykdommer: Hjertesvikt, venstre ventrikkelsvikt, takykardi

Karsykdommer: Hypertensjon, hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Lungeødem, dysfoni, hoste

Gastrointestinale sykdommer: Gastrointestinale sykdommer

Sykdommer i lever og galleveier: Leversvikt*, hepatitt, gulsott

Hud- og underhudssykdommer: Erytematøst utslett, hyperhidrose

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: myalgi, artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, urininkontinens

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Generelt ødem, ansiktsødem, brystmerter, feber, smerter, tretthet, frysninger

Undersøkelser: Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt laktatdehydrogenase i blod, økt blodurea, økt gammaglutamyltransferase, økte leverenzymmer, unormale urinprøvesvar

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til Sporanox kapsler ble undersøkt hos 165 pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år som deltok i 14 kliniske studier (4 dobbeltblindede, placebokontrollerte studier, 9 åpne studier og 1 studie med en åpen fase etterfulgt av en dobbeltblindet fase). Disse pasientene fikk minst én dose Sporanox kapsler til behandling av soppinfeksjoner og genererte sikkerhetsdata.

Basert på sammenslåtte sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene var de vanligst rapporterte bivirkningene hos pediatriske pasienter hodepine (3,0 %), oppkast (3,0 %), magesmerter (2,4 %), diaré (2,4 %), leverfunksjonsforstyrrelser (1,2 %), hypotensjon (1,2 %), kvalme (1,2 %) og urticaria (1,2 %). Generelt forekom samme type bivirkninger hos pediatriske pasienter og voksne forsøkspersoner, men insidensen var høyere hos pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Generelt har bivirkninger rapportert ved overdosering vært de samme som rapportert ved normal itraconazolbruk, se pkt. 4.8.

Behandling

Ved eventuell overdosering, anvendes understøttende behandling.

Det anbefales å kontakte Giftinformasjonen for å fastslå nyeste anbefalinger for behandling av en overdosering.

Itraconazol kan ikke fjernes ved hemodialyse.

Det foreligger intet spesifikt antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazol- og tetrazolderivater. ATC-kode: J02A C02

Virkningsmekanisme:

Det er i *in vitro*-studier vist at itraconazol hemmer soppens syntese av ergosterol. Siden ergosterol er en vital komponent i soppens cellemembran, medfører dette en fungicid effekt.

Brytningspunkter

Brytningspunkter for itraconazol har blitt fastslått i EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) brytningspunkter for antimykotika, versjon 10.0 gjeldende fra 2020-02-04.

Candida- og aspergillusarter	MIC brytningspunkt (mg/l)	
	≤ S (Følsom)	> R (Resistent)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

Det foreligger ikke tilstrekkelige holdepunkter til å fastslå kliniske brytningspunkter for *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* og ikke-artsrelaterte brytningspunkter for *Candida*.

Det foreligger ikke tilstrekkelige holdepunkter til å fastslå kliniske brytningspunkter for *Aspergillus niger*^{4,5} og ikke artsrelaterte brytningspunkter for *Aspergillus* spp.⁵.

¹ Monitorering av laveste azolkonsentrasjon anbefales hos pasienter som behandles for soppinfeksjon.

² Område for teknisk usikkerhet (ATU) er 2. Rapporteres som R med følgende kommentar: "I visse kliniske situasjoner (ikke-invasive infeksjonsformer) kan itraconazol brukes gitt at tilstrekkelig eksponering sikres".

³ Epidemiologiske brytningspunkter (ECOFF) for disse artene er generelt høyere enn for *C. albicans*.

⁴ Epidemiologiske brytningspunkter (ECOFF) for disse artene er generelt én dobbeltfortynning høyere enn for *A. fumigatus*.

⁵ MIC-verdier for isolater av *A. niger* og *A. versicolor* er generelt høyere enn for *A. fumigatus*. Det er ukjent om dette medfører dårligere klinisk respons.

Interpretative brytningspunkter for itraconazol er ikke fastslått for *Candida*-arter og filamentøs sopp ved bruk av CLSI-metoder (Clinical and Laboratory Standards Institute), M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2. utgave, 2020.

In vitro-studier viser at itraconazol hemmer veksten av et bredt spekter av sopper som er patogene for mennesker ved konsentrasjoner $\leq 1\mu\text{g/ml}$. Disse inkluderer:

Candida spp. (inkludert *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* og *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., inkludert *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (tidligere *Penicillium*) *marneffeii*, *Sporothrix schenckii* og *Trichosporon* spp. Itraconazol viste også aktivitet *in vitro* overfor *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. og forskjellige andre gjærsopper og sopper.

Candida krusei, *Candida glabrata* og *Candida guilliermondii* er generelt de minst følsomme *Candida*-artene, med noen isolater som viser utvetydig resistens overfor itraconazol *in vitro*.

De viktigste soppartene som ikke inhiberes av itraconazol er *Zygomycetes* (f.eks. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. og *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. og *Scopulariopsis* spp..

Azolresistens ser ut til å utvikle seg sakte og er ofte et resultat av mange genmutasjoner. Mekanismer som er beskrevet er overekspressjon av ERG11, som koder for målenzymet 14α -demethylase, punktmutasjoner i ERG11 som fører til nedsatt måffinitet og/eller transportøroverekspressjon som resulterer i økt effluks. Kryssresistens mellom medlemmer av azolklassen er sett innen *Candida* spp., selv om resistens overfor ett medlem av klassen ikke nødvendigvis medfører resistens overfor andre azoler. Itraconazolresistente stammer av *Aspergillus fumigatus* er rapportert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal plasmanivå nås innen 2-5 timer etter peroral administrering. Som følge av ikke-lineær farmakokinetikk akkumuleres itraconazol i plasma ved gjentatt dosering. Steady state konsentrasjon nås vanligvis innen ca. 15 dager, med C_{max} -verdier på 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1,1 $\mu\text{g/ml}$ og 2,0 $\mu\text{g/ml}$ etter peroral administrering av henholdsvis 100 mg én gang daglig, 200 mg én gang daglig og 200 mg to ganger daglig. Itraconazols terminale halveringstid varierer vanligvis fra 16 til 28 timer etter en enkeltdose og øker til 34 til 42 timer ved gjentatt dosering. Når behandlingen avbrytes faller itraconazols plasmakonsentrasjon til et nivå som nesten ikke er detekterbart innen 7 til 14 dager, avhengig av dose og behandlingstid. Itraconazols gjennomsnittlige totale plasmaclearance etter intravenøs tilførsel er 278 ml/minutt. Itraconazols clearance reduseres ved høyere doser som følge av mettabolisme.

Absorpsjon

Itraconazol absorberes raskt etter peroral administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon av uendret legemiddel nås innen 2 til 5 timer etter en peroral kapseldose. Observerte absolutt oral

biotilgjengelighet av itraconazol er ca. 55 %. Oral biotilgjengelighet er høyest når kapslene tas umiddelbart etter et fullt måltid.

Absorpsjonen fra itraconazolkapsler er redusert hos personer med redusert surhetsgrad i ventrikkelen, som personer som tar legemidler kjent som syresekresjonshemmende legemidler (f.eks. H₂-reseptorantagonister, protonpumpehemmere) eller personer med aklorhydri forårsaket av visse sykdommer (se pkt. 4.4 og 4.5). Absorpsjon av itraconazol ved fastende tilstand økes hos disse personene dersom Sporanox kapsler tas sammen med syrlig drikke (som cola-drikker, ikke light-varianter). Når Sporanox kapsler ble tatt som en 200 mg enkeltdose ved fastende tilstand sammen med coladrikk, ikke light-varianter etter forbehandling med ranitidin, en H₂-reseptorantagonist, var itraconazolabsorpsjonen sammenlignbar med den som ble observert når Sporanox kapsler ble gitt alene. (Se pkt. 4.5).

Itraconazoleksponeringen er lavere med kapselformuleringen enn med miksturen ved bruk av samme dose av legemidlet (se pkt. 4.4).

Distribusjon

Mesteparten av itraconazol i plasma er bundet til proteiner (99,8 %), med albumin som den viktigste bindingskomponenten (99,6 % for hydroksymetabolitten). Det har også uttalt lipidaffinitet. Kun 0,2 % av itraconazol i plasma foreligger som fritt legemiddel. Itraconazol har et tilsynelatende stort distribusjonsvolum (> 700 liter), noe som indikerer omfattende vevsdistribusjon. Konsentrasjonen i lunger, nyrer, lever, skjelett, mage, milt og muskler ble funnet å være to til tre ganger høyere enn tilsvarende konsentrasjon i plasma, og opptak i keratinøst vev, særlig hud, inntil fire ganger høyere. Konsentrasjonen i cerebrospinalvæske er mye lavere enn i plasma, men det er vist effekt overfor infeksjoner i cerebrospinalvæsken.

Biotransformasjon

Itraconazol gjennomgår en utstrakt metabolisme i lever til et stort antall metabolitter. *In vitro*-studier har vist at CYP3A4 er hovedenzymet i itraconazols metabolisme. Hovedmetabolitten er hydroksyitraconazol, med en antimykotisk aktivitet *in vitro* som er sammenlignbar med itraconazol; lavest målte plasmakonsentrasjon av denne metabolitten er ca. det doble av itraconazol.

Eliminasjon

Itraconazol utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter i urin (35 %) og i fæces (54 %) innen en uke etter en miksturdose. Nyreutskillelse av itraconazol og den aktive metabolitten hydroksyitraconazol tilsvarer mindre enn 1 % av en intravenøs dose. Basert på en radiomerket peroral dose varierer fekal utskillelse av uendret legemiddel fra 3 % til 18 % av dosen.

Da redistribusjon av itraconazol fra keratinøst vev synes å være ubetydelig, er eliminasjon av itraconazol fra slikt vev relatert til epidermal regenerering. Konsentrasjonen i hud opprettholdes i 2 til 4 uker etter seponering av 4 ukers behandling, og i keratin i negler kan itraconazol påvises i minst seks måneder etter en avsluttet 3 måneders behandlingsperiode.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon:

Itraconazol metaboliseres hovedsaklig i leveren. En oral enkeltdose (kapsel, 100 mg) ble gitt til 12 pasienter med cirrhose og 6 friske kontrollpersoner. C_{maks}, AUC og terminal halveringstid for itraconazol i de to gruppene ble beregnet og sammenlignet. Gjennomsnittlig C_{maks} for itraconazol var signifikant nedsatt (med 47 %) hos pasienter med cirrhose. Gjennomsnittlig halveringstid for eliminasjon var lengre enn hos pasientene uten nedsatt leverfunksjon (hhv. 37 vs. 16 timer). Total eksponering for itraconazol, basert på AUC, var lik for begge grupper. Informasjon om langtidsbruk av itraconazol hos pasienter med cirrhose foreligger ikke. (Se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon:

Det foreligger begrensede data på peroral bruk av itraconazol hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En farmakokinetikkstudie med en 200 mg enkeltdose av itraconazol (fire 50 mg kapsler) ble gjennomført med tre grupper av pasienter med nedsatt nyrefunksjon (uremi: n=7, hemodialyse: n=7 og kontinuerlig, ambulerende peritonealdialyse: n=5). Hos forsøkspersoner med uremi og en gjennomsnittlig kreatininclearance på $13 \text{ ml/minutt} \times 1,73 \text{ m}^2$, var eksponeringen, basert på AUC, litt redusert sammenlignet med normalpopulasjonens parametre. Denne studien viste ingen signifikant effekt av hemodialyse eller kontinuerlig, ambulerende peritonealdialyse på itraconazols farmakokinetikk ($T_{\max}$, $C_{\max}$ og AUC_{0-8t}). Plasmakonsentrasjon-mot-tidprofil viste stor variasjon mellom forsøkspersonene i alle tre grupper.

Etter en intravenøs enkeltdose var gjennomsnittlig terminal halveringstid for itraconazol hos pasienter med lett (i denne studien definert som CrCl 50-79 ml/minutt), moderat (i denne studien definert som CrCl 20-49 ml/minutt) eller sterkt nedsatt nyrefunksjon (i denne studien definert som CrCl <20 ml/minutt), lik den hos friske forsøkspersoner (spredning av gjennomsnitt 42-49 timer mot 48 timer hos henholdsvis pasienter med nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner). Samlet itraconazoleksponering, basert på AUC, var redusert hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon med henholdsvis ca. 30 % og 40 %, sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon.

Det foreligger ikke data på langtidsbruk av itraconazol hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dialyse påvirker ikke halveringstiden til, eller clearance av, itraconazol eller hydroksyitraconazol. (Se også pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det foreligger begrensede farmakokinetikkdata på bruk av itraconazol hos den pediatriske populasjonen. Kliniske farmakokinetikkstudier med barn og ungdom i alderen 5 måneder til 17 år ble utført med itraconazol som kapsel-, mikstur- eller intravenøs formulering. Individuelle doser med kapsel- og miksturformuleringen varierte fra 1,5 til 12,5 mg/kg/døgn, gitt én eller to ganger daglig. Den intravenøse formuleringen ble gitt som en 2,5 mg/kg enkeltinfusjon eller en 2,5 mg/kg infusjon gitt én eller to ganger daglig. Ved den samme døgndosen ga dosering to ganger daglig sammenlignet med dosering én gang daglig sammenlignbar maksimal og laveste konsentrasjon med dosering én gang daglig hos voksne. Det ble ikke observert noen signifikant aldersavhengighet for itraconazols AUC og totalclearance, mens det ble registrert en svak sammenheng mellom alder og itraconazols distribusjonsvolum, $C_{\max}$ og terminale eliminasjonshastighet. Itraconazols tilsynelatende clearance og distribusjonsvolum synes å være vektrelaterte.

Cystisk fibrose

Hos pasienter med cystisk fibrose er det observert store inter-individuelle forskjeller i oral biotilgjengelighet av itraconazol (se pkt. 4.4). I en studie der itraconazol mikstur, oppløsning 2,5 mg/kg ble gitt to ganger daglig i 14 dager, var steady state-konsentrasjonen > 250 ng/ml hos ca. 50 % av forsøkspersonene over 16 år, men hos ingen av pasientene under 16 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Itraconazol

Itraconazol er ikke et primært karsinogen hos rotte opptil 13 mg/kg/døgn (hanner) og 52 mg/kg/døgn (hunner), eller hos mus ved opptil 80 mg/kg/døgn (1 gang MRHD basert på mg/m²/døgn).

Prekliniske data for itraconazol viste ingen indikasjoner på gentoksisitet, primær karsinogenitet eller nedsatt fertilitet. Ved høye doser, på 40 og 80 mg/kg/døgn hos rotte (1 og 2 ganger MRHD basert på mg/m²/døgn), ble det observert effekter i binyrebark, lever og mononukleært fagocyttsystem, men disse synes å ha liten relevans for anbefalt klinisk bruk. En lavere total benmineraltetthet ble observert hos juvenile hunder etter kronisk administrasjon av itraconazol, ingen toksisitet ble observert ved opptil 20 mg/kg/døgn (2 ganger MRHD basert på mg/m²/døgn), og hos rotte ble det observert redusert benplateaktivitet, fortynnet zona compacta i store knokler og økt benskjørhet.

Reproduksjonstoksikologi

Itrakonazol ble funnet å gi en doserelatert økning i maternal toksisitet, embryotoksitet og teratogenisitet hos rotte fra 40 mg/kg/døgn (1 gang MRHD basert på mg/m²/døgn) og mus fra 80 mg/kg/døgn (1 gang MRHD basert på mg/m²/døgn). Hos rotte besto teratogenisiteten av store skjelettskader, og hos mus besto det av encefalocele og makroglossi. Doser på 80 og 160 mg/kg/døgn var også toksiske for mordyret. Det ble ikke funnet teratogene effekter hos kanin ved opptil 80 mg/kg/døgn dose (4 ganger MRHD basert på mg/m²/døgn).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselkjerne: hypromellose, makrogol og sukkerkuler (bestående av maisstivelse, rensset vann og sukrose).

Kapselskall: titandioksid (E171), gelatin, indigotin (E132) og erytrosin (E127).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plast/aluminiumsblisten i ytterpakning av kartong.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8158

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. desember 1995
Dato for siste fornyelse: 02. november 2010

10. OPPDATERINGSDATO

27.10.2023