

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sporanox 100 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hylki inniheldur 100 mg af itraconazoli.

Hjálparefni með þekkta verkun: Súkrósi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

Blár ógagnsær efri hluti og bleikur gagnsær neðri hluti.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hvítsveppasýking (candidosis) í leggöngum. Sveppasýkingar í húð og nöglum sem hafa verið staðfestar með smásjárskoðun og/eða ræktun, þegar þörf er talin á altækri (systemic) meðferð. Ífarandi aspergillus-sýkingar.

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga varðandi rétta notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hvítsveppasýking (candidosis) í leggöngum: 200 mg að morgni og að kvöldi í einn dag.

Sveppasýkingar í húð: 100 mg einu sinni á dag í 15 daga. Við sýkingum í keratínríkum svæðum eins og iljum og lófum, skal lengja meðferðartímann í 30 daga.

Sveppasýkingar í nöglum: 200 mg einu sinni á dag í 3 mánuði. Við sýkingum í nöglum af völdum húðsveppa er mögulegt að gefa svokallaða lotumeðferð (pulse treatment). Í einni lotu eru gefin 200 mg tvisvar á dag í 7 daga. Í kjölfarið er þriggja vikna meðferðarhlé. Við sýkingu í tánöglum er ráðlagt að meðhöndla í 3 lotur. Við sýkingu í fingurnöglum er venjulega ráðlagt að meðhöndla í 2 lotur, svo framarlega sem sveppasýkingin nær ekki yfir alla nöglina og naglarótina, þá skal meðhöndla í 3 lotur. Við meðhöndlun sérstakra sjúklingahópa svo sem aldraðra, sykursjúkra, sjúklinga með skertar ónæmisvarnir eða skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.4.

Hámarks klínísk og sveppafræðileg áhrif koma fram 2-4 vikum eftir að meðferð við sveppasýkingu í húð lýkur og oft mörgum mánuðum eftir að meðferð við sveppasýkingu í nöglum lýkur.

Ífarandi aspergillus-sýkingar: 200 mg tvisvar sinnum á dag ef um er að ræða ífarandi eða dreifða sýkingu. Ef plasmabéttni lyfsins er undir lækningalegum gildum skal auka skammta. Meðferðarlengd fer eftir klínískri og sveppafræðilegri svörum.

Sporanox hylki á að taka strax að lokinni máltíð. Hylkin á að gleypa í heilu lagi.

Börn

Klínískar upplýsingar um notkun Sporanox hylkja hjá börnum eru takmarkaðar. Notkun Sporanox hylkja handa börnum er ekki ráðlögð ef ekki er víst að hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Klínískar upplýsingar um notkun Sporanox hylkja hjá öldruðum sjúklingum eru takmarkaðar. Eingöngu er ráðlagt að gefa þessum sjúklingum Sporanox hylki ef víst er að hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Almennt er ráðlagt að íhuga vel skömmtun hjá öldruðum þannig að tillit sé tekið til hærri tíðni skertrar lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi ásamt öðrum sjúkdómum eða annarri lyfjameðferð (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun itraconazols til inntöku handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins handa þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun itraconazols til inntöku handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir itraconazoli getur verið minni hjá sumum sjúklingum með nýrnabilun. Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins handa þessum sjúklingahópi og íhuga má skammtaáðlögun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Meðferðareftirlit

Ef sjúklingurinn notar sýruhemjandi lyf eins og álhýdroxíð skal hann taka það a.m.k. tveimur tímum eftir að Sporanox hylki eru tekin þar sem aðgengi itraconazols úr hylkjunum getur minnkað við lágt sýruinnihald í maga. Ráðleggja skal sjúklingum sem fá meðferð með sýruhemjandi lyfjum eins og H₂-blokkum og prótónpumpuhemlum og sjúklingum með sýruþurrð, eins og á við um suma sjúklinga með alnæmi, að taka Sporanox hylki með drykk sem inniheldur sýru þar sem lágt sýrustig í maga er skilyrði fyrir nægilegu frásogi.

Við meðferð við bráðum lífshættulegum djúpum sveppasýkingum á að aðlaga Sporanox skammta með hliðsjón af klínískum áhrifum. Við langvarandi meðferð við djúpum sveppasýkingum er ráðlagt að mæla plasmáþéttni itraconazols hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti sem geta breytt frásogi eða brotthvarfi itraconazols. Plasmáþéttni itraconazols við jafnvægi á að vera a.m.k. 250 ng/ml.

Ef fram kemur taugakvilli sem grunur er um að sé af völdum Sporanox hylkja skal hætta meðferð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Frábending er fyrir samhliða gjöf Sporanox hylkja með nokkrum CYP3A4-hvarfefnum eins og fram kemur í dæmunum hér á eftir (sjá kafla 4.4 og 4.5):

Verkjalyf; svæfingalyf		
Ergot alkalóíðar (t.d. díhydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metýlergometrin)		
Sýklalyf til altækrar notkunar; lyf gegn mýkóbakteríum; sveppalyf til altækrar notkunar		
Isavukonazol		
Ormalyf; lyf gegn frumdýrum		
Halofantrin		
Andhistamín til altækrar notkunar		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin

Æxlisheimjandi lyf		
Irinotecan	Venetoclax (hjá sjúklingum með langvinnt eítílfurumhvítblæði í upphafi meðferðar og við skammtatítrun með venetoclaxi)	
Segavarnarlyf		
Dabigatran	Ticagrelor	
Veiruhamlandi lyf til altækrar notkunar		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (með eða án dasabuvirs)		
Hjarta- og æðakerfi (lyf sem hafa áhrif á renin-angiotensín kerfið; blóðþrýstingslækkandi lyf; betablokkar; kalsíumgangalokar; lyf við hjartasjúkdómum; þvagræsilyf)		
Aliskiren	Eplerenon	Kínidín
Bepridil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (lungnaháþrýstingur)
Dofetilid	Lerkanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Meltingarfæralyf, þar með talin lyf við niðurgangi, bólgueyðandi þarmalyf og sýkingalyf; uppsölulyf; lyf við hægðatregðu; lyf við starfrænum einkennum í maga og þörmum		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Ónæmisbælandi lyf		
Voclosporin		
Lyf sem hafa áhrif á magn lípíða í sermi		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Geðlyf; geðrofslyf, róandi lyf og svefnlyf		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
midazolam (til inntöku)	Quetiapin	Triazolam
Þvagfæralyf		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða miðlungsmikla til alvarlega skerta lifrarstarfsemi)
Dapoxetin	Fesoterodin (hjá sjúklingum með miðlungsmikla til alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi)	Vardenafil (hjá sjúklingum eldri en 75 ára).
Önnur lyf og önnur efni		
Colchicin (hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi)	Eliglustat (hjá sjúklingum með hægt CYP2D6 umbrot, með miðlungshægt CYP2D6 umbrot eða með hratt umbrot sem taka öfluga eða miðlungsöfluga CYP2D6 hemla.	

Hækkuð plasmabéttni þessara lyfja vegna samhliðanotkunar itraconazols getur aukið eða lengt bæði verkun og aukaverkanir að því marki að alvarlegt ástand getur hugsanlega skapast. Til dæmis geta hækkuð plasmagildi nokkurra þessara lyfja leitt til lengingar á QT-bili og taktruflunar frá sleglum, m.a. tilfella torsade de pointes, sem er taktruflun sem getur verið banvæn. Sértek dæmi eru talin upp í kafla 4.5.

- Sporanox hylki má ekki gefa sjúklingum með einkenni truflana á starfsemi hjartahólfa, t.d. hjartabilun eða sem hafa sögu um hjartabilun, nema til meðferðar við lífshættulegum eða öðrum alvarlegum sýkingum (sjá kafla 4.4).
- Konur mega ekki nota Sporanox hylki á meðgöngu nema í lífshættulegum tilvikum og þá einungis ef álitid er að ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið (sjá kafla 4.6). Konur á barneignaraldri verða að nota getnaðarvörn meðan á meðferð með Sporanox stendur. Nota verður áfram örugga getnaðarvörn fram að fyrstu tíðablæðingum eftir að meðferð með Sporanox lýkur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Krossofnæmi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um krossofnæmi milli itraconazols og annarra azol sveppalyfja. Gæta skal varúðar ef Sporanox hylkjum er ávísað sjúklingum með ofnæmi fyrir öðrum azolum.

Áhrif á hjarta

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, sem var gefið Sporanox í bláæð, kom fram skammvinn einkennalaus minnkun á útfallsbroti vinstri slegils sem varð eðlilegt fyrir næsta innrennsli. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu, með tilliti til lyfjaforma til inntöku, er ekki þekkt.

Sýnt hefur verið fram á að itraconazol hafi neikvæð áhrif á samdráttarkraft og Sporanox hefur verið tengt tilkynningum um hjartabilun. Almennar (spontaneous) tilkynningar um hjartabilun voru algengari hjá sjúklingum sem fengu 400 mg heildarsólarhringsskammt en hjá þeim sem fengu minni heildarsólarhringsskammt, sem bendir til þess að hættan á hjartabilun geti aukist með þessum heildarsólarhringsskammti af itraconazoli.

Sporanox á ekki að nota hjá sjúklingum með hjartabilun eða með sögu um hjartabilun ef ávinningur er ekki augljóslega meiri en áhættan. Þetta einstaklingsmat á ávinningi/áhættu skal ná til þátta eins og hversu alvarleg ábendingin er, skömmtunar og lengd meðferðar og einstakra áhættuþátta hjartabilunar. Þessir áhættuþættir fela í sér hjartasjúkdóma eins og blóðþurrðarsjúkdóm og sjúkdóm í hjartalokum, slæman lungnasjúkdóm eins og langvinna lungnateppu, nýrnabilun og aðra sjúkdóma sem geta valdið bjúg. Slíka sjúklinga skal upplýsa um merki og einkenni hjartabilunar, þá skal meðhöndla með varúð og fylgjast skal með merkjum og einkennum hjartabilunar meðan á meðferðinni stendur. Ef þessi merki og einkenni koma fram meðan á meðferð stendur skal hætta notkun Sporanox.

Kalsíumgangalokar geta haft neikvæð áhrif á samdráttarhæfni sem getur jafnframt aukið virkni itraconazols. Itraconazol getur auk þess hamlað umbroti kalsíumgangaloka. Því skal gæta varúðar þegar itraconazol og kalsíumgangalokar eru gefnir samhliða, vegna aukinnar hættu á hjartabilun (sjá kafla 4.5).

Áhrif á lifur

Örfá tilvik alvarlegra eiturráhrifa á lifur, þar á meðal nokkur tilvik banvænnar bráðar lifrabilunar, hafa komið fram við notkun Sporanox. Flest þessara tilvika náðu til sjúklinga með staðfestan lifrarsjúkdóm sem fengu meðferð við altækum ábendingum, höfðu þýðingarmikla altæka sjúkdóma og/eða tóku önnur lyf með eiturvekun á lifur. Sumir sjúklingar höfðu ekki augljósa áhættuþætti lifrarsjúkdóma. Sum þessara tilvika uppgötvuðust á fyrsta mánuði meðferðar og sum þeirra á fyrstu viku meðferðar. Íhuga skal eftirlit með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem fá Sporanox meðferð. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækni ef fram koma merki og einkenni sem benda til

lifrabólgu svo sem lystarleysi, ógleði, uppköst, þreyta, kviðverkir eða dökklitað þvag. Hjá þessum sjúklingum skal stöðva meðferð tafarlaust og gera próf á lifrarstarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun itraconazols til inntöku handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins handa þessum sjúklingahópi. Ráðlagt er að fylgst sé náðið með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þegar þeir fá meðferð með itraconazoli. Ráðlagt er að tekið sé tillit til lengri helmingunartíma brotthvarfs itraconazols sem kom fram í klínískri rannsókn með stakskömmtum til inntöku af itraconazol hylkjum hjá sjúklingum með skorpulifur þegar ákveðið er að hefja meðferð með öðrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.

Sterklega er ráðið frá því að gefa meðferð með Sporanox sjúklingum með hækkuð eða óeðlileg lifrarendím eða lifrarsjúkdóm, eða þeim sem hafa fengið eiturvekun í lifur með öðrum lyfjum, svo framarlega sem ekki er fyrir hendi alvarlegt eða lífshættulegt ástand þar sem væntanlegur ávinningur vegur þyngra en áhættan. Ráðlagt er að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem áður hafa verið með frávik í lifrarstarfsemi eða hjá sjúklingum sem áður hafa fengið eiturvekun í lifur við notkun annarra lyfja. Sjá kafla 5.2.

Minnkaðar magasýrur

Frásog itraconazols í Sporanox hylkjum minnkar þegar magasýrur minnka. Fyrir sjúklinga með minnkaðar magasýrur, óháð því hvort það er vegna sjúkdóms (t.d. sjúklingar með sýruburrð) eða samhliða lyfjagjafar (t.d. sjúklingar sem nota lyf sem minnka sýrumagn í maganum) er heppilegt að gefa Sporanox hylki samtímis drykk sem inniheldur sýru (t.d. venjulegan kóladykk, ekki sykurskertan).

Ráðlagt er að gefa sýrubindandi lyf (t.d. álhýdroxíð) minnst 1 klukkustund fyrir og 2 klukkustundum eftir inntöku Sporanox hylkja.

Fylgjast skal með áhrifunum á sveppasýkinguna og auka skammtinn af itraconazoli þegar það er talið nauðsynlegt. Sjá kafla 4.5 og 5.2.

Börn

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Sporanox hylkja handa börnum. Notkun Sporanox hylkja handa börnum er ekki ráðlögð, ef ekki er víst að hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Aldraðir

Aðeins takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun itraconazols handa öldruðum. Ráðlagt er að nota Sporanox hylki aðeins handa öldruðum ef víst er að hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Almenn er ráðlagt að íhuga vel skömmun hjá öldruðum þannig að tillit sé tekið til hærri tíðni skertrar lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi ásamt öðrum sjúkdómum eða annarri lyfjameðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun itraconazols til inntöku handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir itraconazoli getur verið minni hjá sumum sjúklingum með nýrnabilun (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar þegar lyfið er gefið þessum sjúklingahópi. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skammtaæðlögun.

Heyrnartap

Greint hefur verið frá tímabundnu eða varanlegu heyrnartapi hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með itraconazoli. Í nokkrum þessara tilfella var samtímis gefið kínidín, sem frábending er fyrir (sjá kafla 4.3 og 4.5). Heyrnartapið gengur venjulega til baka þegar meðferð er hætt en getur verið varanlegt hjá sumum sjúklingum.

Sjúklingar með skertar ónæmisvarnir

Hjá sumum sjúklingum með skertar ónæmisvarnir (t.d. með hvítfrumnafæð, AIDS-sjúklingar eða sjúklingar sem hafa fengið líffæraígræðslu) getur aðgengi Sporanox hylkja verið skert.

Sjúklingar með bráða lífshættulega útbreidda sveppasýkingu

Vegna lyfjahvarfaeiginleika lyfsins (sjá kafla 5.2) er ekki ráðlagt að hefja meðferð með Sporanox hylkjum hjá sjúklingum með bráðar, lífshættulegar, útbreiddar sveppasýkingar.

AIDS-sjúklingar

Hjá AIDS-sjúklingum sem meðhöndlaðir eru við útbreiddri sveppasýkingu, t.d. hnútamyglu (sporotrichosis), sprotamyglu (blastomycosis), váfamyglu (histoplasmosis) eða sætamyglu (cryptococcosis) (hvort sem hún er í heilahimnu eða ekki) og hjá sjúklingum sem eru taldir í hættu á bakslagi, skal meðferðarlæknir meta þörf fyrir viðhaldsmeðferð.

Taugakvilli

Ef grunur leikur á að taugakvilli tengist meðferð með Sporanox hylkjum skal stöðva meðferðina.

Truflanir á efnaskiptum kolvetna

Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósavanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Krossónæmi

Ef grunur er um fluconazol ónæmar *Candida* tegundir, við útbreidda hvítsveppasýkingu, má ekki ganga út frá því að þær séu næmar fyrir itraconazoli og því skal prófa næmi þeirra áður en meðferð með itraconazoli hefst.

Útskiptanleiki

Ekki er ráðlagt að skipta út Sporanox hylkjum og Sporanox mixtúru, lausn fyrir hvort annað. Ástæðan er að útsetning fyrir lyfinu er meiri með mixtúrunni en með hylkjunum þegar sami skammtur af lyfinu er gefinn.

Möguleiki á milliverkunum

Samhliðagjöf sértækra lyfja með itraconazoli getur leitt til breytinga á verkun itraconazols og/eða lyfja sem gefin eru samhliða, lífshættulegrar verkunar og/eða skyndidauða. Lyf sem ekki má nota, sem ekki eru ráðlögð eða sem nota skal með varúð í samsetningum með itraconazoli eru talin upp í kafla 4.3 Frábendingar og í kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Itraconazol umbrottnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Önnur lyfjaefni sem annaðhvort umbrottna eftir sömu umbrotsleið eða breyta virkni CYP3A4 geta haft áhrif á lyfjahvörf itraconazols. Itraconazol er öflugur CYP3A4-hemill og P-glykóprtóteinhemill og BCRP-hemill (Breast Cancer Resistance Protein).

Itraconazol getur breytt lyfjahvörfum annarra lyfjaefna sem umbrottna eftir sömu umbrotsleið eða fara eftir þessum leiðum flutningspróteina.

Dæmi um lyf sem geta haft áhrif á plasmabéttni itraconazols eru talin upp undir lyfjaflokkum í töflu 1 hér neðar. Dæmi um lyf þar sem plasmabéttni getur orðið fyrir áhrifum vegna itraconazols eru sett fram í töflu 2 hér að aftan. Vegna fjölda milliverkana eru hugsanlegar breytingar á öryggi og verkun þeirra lyfja sem verða fyrir milliverkun ekki teknar með. Upptalning milliverkandi lyfja í töflunum hér á eftir er ekki tæmandi, þess vegna þarf að fletta upp samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir öll þau lyf sem eru gefin samhliða itraconazoli varðandi upplýsingar um umbrotsleiðir, milliverkanir, hugsanlega áhættu og sérstakar aðgerðir vegna samhliða gjafar.

Milliverkanirnar sem lýst er í töflunum eru flokkaðar sem „frábendingar“, „ekki ráðlagt að nota“ eða „notið með varúð“ samhliða itraconazoli, að teknu tilliti til hve mikið þéttin eykst og öryggi þess lyfs sem milliverkun er við (sjá einnig frekari upplýsingar í kafla 4.3 og 4.4). Hugsanlegar milliverkanir sem taldar eru upp voru metnar á grundvelli rannsókna á lyfjahvörfum hjá mönnum með itraconazoli og/eða rannsókna á lyfjahvörfum hjá mönnum með öðrum öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketoconazoli) og/eða *in vitro* upplýsingum:

- „Frábending“: Lyf sem ekki undir neinum kringumstæðum má gefa samhliða itraconazoli og ekki í allt að tvær vikur eftir að meðferð með itraconazoli lýkur.
- „Ekki ráðlagt“: Forðast skal notkun lyfsins meðan á meðferð með itraconazoli stendur og í allt að tvær vikur eftir að notkun hefur verið hætt, nema ávinningurinn vegi þyngra en hugsanleg aukin hætta á aukaverkunum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er ráðlagt að hafa klínískt eftirlit með teiknum og einkennum um aukna eða lengda verkun eða aukaverkunum lyfsins sem gefið er samhliða, auk þess að minnka skammtinn eða hætta gjöf þegar það er talið nauðsynlegt. Þegar við á er ráðlagt að mæla plasmabéttni lyfsins sem gefið er samhliða.
- „Notist með varúð“: Náíð eftirlit er ráðlagt þegar lyfið er gefið samhliða itraconazoli. Við samhliðanotkun er ráðlagt að fylgjast náíð með sjúklingnum varðandi teikn og einkenni um aukna eða lengda verkun eða aukaverkunum lyfsins sem milliverkun er við, auk þess að minnka skammtinn þegar það er talið nauðsynlegt. Þegar við á er ráðlagt að mæla plasmabéttni lyfsins sem gefið er samhliða.

Í rannsóknum sem gerðar voru með ráðlögðum skömmtum af itraconazoli voru kennsl borin á milliverkanirnar sem taldar eru upp í töflunum. Umfang milliverkunar getur þó verið háð skammtinum af itraconazoli sem gefinn var. Öflugri milliverkun getur komið fram með stærri skammti eða styttra tímabili á milli skammta. Yfirfærsla niðurstöðunnar á aðrar skömmtunaráætlanir eða á önnur lyf skal gerð með varúð.

Þegar meðferð er hætt minnkar plasmabéttni itraconazols háð skammti og meðferðarlengd í nánast ógreinanlega þéttni á 7–14 dögum. Hjá sjúklingum með skorpulifur eða hjá einstaklingum sem fá CYP3A4 hemla getur minnkun plasmabéttinnar orðið hægari. Sérstaklega mikilvægt er að hafa þetta í huga þegar meðferð er hafin með lyfi og þar sem itraconazol hefur áhrif á umbrot þess (sjá kafla 5.2).

Tafla 1: Dæmi um lyf sem geta haft áhrif á plasmabéttni itraconazol, talin upp eftir lyfjaflokki:

Dæmi um lyf innan lyfjaflokks (stakur skammtur til inntöku, ef annað er ekki tekið fram)	Viðbúin/möguleg áhrif á gildi itraconazols (↑ = aukning; ↔ = engin breyting; ↓ = minnkun)	Klínískar athugasemdir (sjá frekari upplýsingar hér að ofan og sjá einnig kafla 4.3 og 4.4)
Sýklalyf til altækrar notkunar; lyf gegn mýkóbakteríum		
Isoniazid	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint minnkar isoniazid líklega þéttni itraconazols.	Ekki ráðlagt
Rifampicin til inntöku 600 mg OD	Itraconazol AUC ↓	Ekki ráðlagt
Rifabutin til inntöku 300 mg OD	Itraconazol C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Ekki ráðlagt
Ciprofloxacin til inntöku 500 mg BID	Itraconazol C _{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Notist með varúð
Erytromycin 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Notist með varúð
Klaritromycin til inntöku 500 mg BID	Itraconazol C _{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Notist með varúð
Flogaveikilyf		
Carbamazepin, fenobarbital	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint minnka þessi lyf líklega þéttni itraconazols.	Ekki ráðlagt

Fenytoin til inntöku 300 mg OD	Itraconazol C _{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hýdroxýitraconazol C _{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Ekki ráðlagt
Æxlisemjandi lyf		
Idelalisib	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur idelalisib líklega þéttni itraconazols.	Notist með varúð
Veiruhamlandi lyf til altækrar notkunar		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (með eða án dasabuvirs)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint er búist við að þessi lyf auki þéttni itraconazols.	Frábending
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hýdroxýitraconazol C _{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Ekki ráðlagt
Nevirapin til inntöku 200 mg OD	Itraconazol C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Ekki ráðlagt
Cobicistat, darunavir (örvað), elvitegravir (ritonavir-örvað), fosamprenavir (ritonavir-örvað), ritonavir, sakvinavir (ritonavir-örvað)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint er búist við að þessi lyf auki þéttni itraconazols.	Notist með varúð
Indinavir til inntöku 800 mg TID	Itraconazolþéttni ↑	Notist með varúð
Kalsíumgangalokar		
Diltiazem	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur diltiazem líklega þéttni itraconazols.	Notist með varúð
Lyf við sýrutengdum sjúkdómum		
Sýrubindandi lyf (ál-, kalsíum-, magnesíum- eða natríumbíkarbonat), H ₂ -viðtakablokkar (t.d. címetidín, ranitidín), prótónpumpuhemlar (t.d. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓	Notist með varúð
Öndunarfæri: Önnur lyf við öndunarfærasjúkdómum		
Lumakaftor/ivakaftor til inntöku 200/250 mg BID	Itraconazolþéttni ↓	Ekki ráðlagt
Annað		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint minnkar jóhannesarjurt líklega þéttni itraconazols.	Ekki ráðlagt

Tafla 2 Dæmi um lyf sem itraconazol getur haft áhrif á plasmabættni þeirra, talin upp eftir lyfjaflokki:

Dæmi um lyf innan lyfjaflokks (stakur skammtur til inntöku, ef annað er ekki tekið fram)	Viðbúin/möguleg áhrif á gildi itraconazols (↑ = aukning; ↔ = engin breyting; ↓ = minnkun)	Klínískar athugasemdir (sjá frekari upplýsingar hér að ofan og sjá einnig kafla 4.3 og 4.4)
Verkjalýf; svæfingalyf		
Ergot alkalóíðar (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metýlergometrin)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Frábending
Eletriptan, fentanyl	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Ekki ráðlagt
Alfentanil, buprenorfin (í bláæð og undir tungu), kannabínóíðar, metadon, sufentanil	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Oxikodon til inntöku 10 mg	Oxikodon til inntöku: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-falt	Notist með varúð
Oxikodon í bláæð 0,1 mg/kg	Oxikodon í bláæð: AUC ↑ 51%	Notist með varúð
Sýklalyf til altækrar notkunar; lyf gegn mýkóbakteríum; sveppalyf til altækrar notkunar		
Isavukonazol	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni isavukonazols.	Frábending
Bedakilin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni bedakilins.	Ekki ráðlagt
Rifabutin til inntöku 300 mg OD	Rifabutin-þéttni ↑ (umfang óþekkt)	Ekki ráðlagt
Klaritromycin til inntöku 500 mg BID	Klaritromycin-þéttni ↑	Notist með varúð
Delamanid	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni dalmanaidis.	Notist með varúð
Flogaveikilyf		
Carbamazepin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni carbamazepins.	Ekki ráðlagt
Bólgueyðandi lyf og gigtarlyf		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Notist með varúð
Ormalyf; lyf við frumdýrum		
Halofantrin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni halofantrins.	Frábending
Artemether-lumefantrin, prazikvantel	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Kínín 300 mg	Kínín C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Notist með varúð

Andhistamín til altækrar notkunar		
Astemizol, mizolastin, terfenadin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Frábending
Ebastin 20 mg	Ebastin C _{max} ↑ 2,5-föld, AUC ↑ 6,2-föld Karebastin C _{max} ↔, AUC ↑ 3,1-föld	Ekki ráðlagt
Bilastin, rupatadin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Æxlishefjandi lyf		
Irinotecan	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni irinotekan og virkra umbrotsefna þess.	Frábending
Venetoclax	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni venetoclax.	Frábending hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumu-hvítblæði í upphafi meðferðar og við skammtatítrun með venetoclaxi. Annars ekki ráðlagt nema ávinningur vegi þyngra en áhættan. Sjá upplýsingar um ávísun venetoclax.
Axitinib, bosutinib, kabazitaxel, kabozantinib, ceritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabektedin, trastuzumabemtansin, vincaalkalóíðar (t.d. vinflunin, vinorelbin)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja, að undanskildum kabazitaxeli og regorafenibi. Enginn tölfraðilegur munur er á útsetningu fyrir kabazitaxeli, en mikill breytileiki kom fram í þeim niðurstöðum. Búist er við að AUC fyrir regorafenib minnki (vegna mats á virkum sameindahlutum).	Ekki ráðlagt
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib C _{max} ↑ 3,2-föld, AUC ↑ 6,7-föld	Ekki ráðlagt
Entrectinib	Entrectinib C _{max} ↑ 73%, AUC ↑ 6,0-föld	Ekki ráðlagt
Olaparib 100 mg	Olaparib C _{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-föld	Ekki ráðlagt
Talazoparib	Talazoparib C _{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Ekki ráðlagt

Alitretinoin (til inntöku), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretionin (til inntöku)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Busulfan 1 mg/kg á 6 klst. fresti	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Notist með varúð
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Notist með varúð
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Notist með varúð
Segavarnarlyf		
Dabigatran, ticagrelor	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Frábending
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Ekki ráðlagt
Cilostazol, kúmarín segavarnarlyf (t.d. warfarin)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Veirulyf til altækrar notkunar		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (með eða án dasabuvirs)	Itraconazol getur aukið þéttni paritaprevirs.	Frábending
Elbasvir/grazoprevir, tenofoviralafenamidfúmarat (TAF), tenofovirdisoproxilfúmarat (TDF)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Ekki ráðlagt
Cobicistat, elvitegravir (ritonavir-örvað), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, sakvinavir	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Indinavir til inntöku 800 mg TID	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Notist með varúð
Hjarta- og æðakerfi (lyf sem hafa áhrif á renin-angiotensín kerfið, blóðþrýstingslækkandi lyf, betablokkar, kalsíumgangalokar, lyf við hjartasjúkdómum, þvagræsilyf)		
Bepridil, disopyramid, dofetilid, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradin, lerkanidipin, nisoldipin, ranolazin, sildenafil (lungnaháþrýstingur)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Frábending
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-föld, AUC ↑ 6,5-föld	Frábending
Kínídín 100 mg	Kínídín C_{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4-föld	Frábending
Felodipin 5 mg	Felodipin C_{max} ↑ 7,8-föld, AUC ↑ 6,3-föld	Ekki ráðlagt

Riociguat, tadalafil (lungnaháþrýstingur)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Ekki ráðlagt
Bosentan, diltiazem, guanfacin, aðrir díhýdrópýridín (t.d. amlodipín, isradipín, nifedipín, nimodipín), verapamil	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Digoxin 0,5 mg	Digoxin C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Notist með varúð
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-föld, AUC ↑ 2,2-föld	Notist með varúð
Barksterar til altækrar notkunar; lyf við teppusjúkdómum í öndunarferum		
Ciklesonid, salmeterol	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni salmeterols og virka umbrotsefnis ciklesonids.	Ekki ráðlagt
Budesonid til innöndunar 1 mg SD	Budesonid til innöndunar C_{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-föld; budesonid (aðrar samsetningar) þéttni ↑	Notist með varúð
Dexametason í bláæð 5 mg Dexametason til inntöku 4,5 mg	Dexametason í bláæð: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-föld Dexametason til inntöku: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-föld	Notist með varúð
Flutikason til innöndunar 1 mg BID	Flutikason til innöndunar þéttni ↑	Notist með varúð
Metylprednisolon 16 mg	Metylprednisolon til inntöku C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9-föld Metylprednisolon í bláæð AUC ↑ 2,6-föld	Notist með varúð
Flutikason í nef	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni flutikasons sem gefið er í nef.	Notist með varúð
Lyf við sykursýki		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Notist með varúð
Saxagliptín	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni saxagliptíns.	Notist með varúð
Meltingarfæralyf, þar með talin lyf við niðurgangi, bólgueyðandi þarmalyf og sýkingarlyf; uppsölulyf; lyf við hægðatregðu; lyf við starfrænum einkennum í maga og þörmum		
Cisaprid, naloxegol	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Frábending
Domperidon 20 mg	Domperidon C_{max} ↑ 2,7-föld, AUC ↑ 3,2-föld	Frábending
Aprepitant, loperamid, netupitant	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð

Ónæmisbælandi lyf		
Voclosporin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni voclosporins.	Frábending
Sirolimus (rapamycin)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni sirolimus.	Ekki ráðlagt
Ciklosporin, takrolimus	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Takrolimus í bláæð 0,03 mg/kg OD	Takrolimus í bláæð þéttni ↑	Notist með varúð
Lyf sem hafa áhrif á magn lípiða í sermi		
Lomitapid	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni lomitapids.	Frábending
Lovastatin 40 mg,	Lovastatin C _{max} ↑ 14,5->20-föld, AUC ↑ >14,8->20-föld Lovastatinsýra C _{max} ↑ 11,5-13-föld, AUC ↑ 15,4-20-föld	Frábending
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsýra C _{max} ↑ 17-föld, AUC ↑ 19-föld	Frábending
Atorvastatin	Atorvastatinsýra: C _{max} ↔ til ↑2,5-föld, AUC ↑ 40% til 3-föld	Ekki ráðlagt
Geðlyf; geðrofslyf, róandi lyf og svefnlyf		
Lurasidon, pimozid, quetiapín, sertindol	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Frábending
Midazolam (til inntöku) 7,5 mg	Midazolam (til inntöku) C _{max} ↑ 2,5 til 3,4-föld, AUC ↑ 6,6 til 10,8-föld	Frábending
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C _{max} ↑, AUC ↑	Frábending
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,8-föld	Notist með varúð
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C _{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Notist með varúð
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,6-föld	Notist með varúð
Buspiron 10 mg	Buspiron C _{max} ↑ 13,4-föld, AUC ↑ 19,2-föld	Notist með varúð
Midazolam (í bláæð) 7,5 mg	Midazolam (í bláæð) 7,5 mg: þéttni ↑; Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni midazolams eftir gjöf um munnslímhúð.	Notist með varúð
Risperidon 2-8 mg/sólarhring	Risperidon og virk umbrotsefni, þéttni ↑	Notist með varúð
Zopiklon 7.5 mg	Zopiklon C _{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Notist með varúð

Kariprazin, galantamin, haloperidol, reboxetin, venlafaxin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Öndunarfæri: Önnur lyf við öndunarfærasjúkdómum		
Lumakaftor/ivakaftor til inntöku 200/250 mg BID	Ivakaftor C _{max} ↑ 3,6-föld, AUC ↑ 4,3-föld Lumakftor C _{max} ↔, AUC ↔	Ekki ráðlagt
Ivakaftor	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni ivakaftors.	Notist með varúð
Kynhormónar og kynfæramótandi lyf; önnur kvensjúkdómalyf		
Kabergolin, dienogest, ulipristal	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Þvagfæralyf		
Avanafil, dapoxetin, darifenacin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Frábending
Fesoterodin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni virka umbrotsefnisins 5-hýdroxýmetýltolterodins.	Miðlungsmikil eða alvarleg skerðing á nýrna- eða lifrarstarfsemi: Frábending Væg skerðing á nýrna- eða lifrarstarfsemi: Forðast skal samhliðanotkun Eðlilega skert nýrna- eða lifrarstarfsemi: Notist með varúð með hámarksskammti 4 mg af fesoterodini.
Solifenacin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni solifenacins.	Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi: Frábending Miðlungsmikil eða alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi: Frábending Notist með varúð hjá öllum öðrum sjúklingum með hámarksskammti 5 mg af solifenacini.
Vardenafil	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni vardenafilis.	Frábending hjá sjúklingum eldri en 75 ára; er annars ekki ráðlagt.
Alfuzosin, silodosin, tadalafil (ristruflanir og góðkynja stækkun blöðruhálskirtils), tamsulosin, tolterodin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Ekki ráðlagt

Dutasterid, imidafenacin, sildenafil (ristruflanir)	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni þessara lyfja.	Notist með varúð
Oxibutynin 5 mg	Oxibutynin C _{max} ↑ 2-föld, AUC ↑ 2-föld N-desetyloxibutynin C _{max} ↔, AUC ↔ Eftir gjöf um húð: Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni oxibutynins eftir gjöf um húð. þessara lyfja.	Notist með varúð
Önnur lyf og önnur efni		
Colchicin	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni colchicins.	Frábending hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Ekki ráðlagt fyrir aðra sjúklinga.
Eliglustat	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni eliglustats.	Frábending hjá sjúklingum með hægt CYP2D6 umbrot. Frábending hjá sjúklingum með miðlungshratt CYP2D6 umbrot eða hratt umbrot sem taka öfluga eða miðlungsöfluga CYP2D6 hemla. Notist með varúð hjá sjúklingum með miðlungshratt og hratt CYP2D6 umbrot. Hjá sjúklingum með hratt CYP2D6 umbrot og væga skerðingu á lifrarstarfsemi skal íhuga 84 mg skammt á sólarhring af eliglustati.
Cinacalcet	Þótt það hafi ekki verið rannsakað beint eykur itraconazol líklega þéttni cinacalcets.	Notist með varúð

OD = einu sinni á sólarhring

BID = tvisvar sinnum á sólarhring

TID = þrisvar sinnum á sólarhring

SD = stakskammtur

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki má nota Sporanox hylki á meðgöngu nema í lífshættulegum tilvikum og þá eingöngu þegar álitid er að ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hugsanleg skaðleg áhrif á fóstrið (sjá kafla 4.3).

Í dýrarrannsóknnum hefur komið í ljós að itraconazol hefur eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Þegar itraconazol í stórum skömmtum var gefið ungasfullum rottum (40 mg/kg/dag eða meira) og músum (80 mg/kg/dag eða meira) kom í ljós aukin tíðni fósturskemmda og að það hafði óæskileg áhrif á fósturvísa.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Sporanox á meðgöngu. Við eftirfylgni eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum fæðingargalla. Þessi tilvik fólu í sér vansköpun á beinagrind, kyn- og þvagfærum, hjarta og æðum, augum, auk þess litningagalla og fjölþættar vanskapanir. Orsakartengsl við Sporanox hafa ekki verið staðfest.

Faraldsfræðilegar upplýsingar um útsetningu fyrir Sporanox á fyrsta þriðjungi meðgöngu, aðallega hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í skamman tíma við hvítsveppasýkingu á sköpum og í leggöngum, sýndu ekki aukna hættu á vansköpun samanborið við viðmiðunarhóp sem ekki höfðu fengið nein lyf sem þekkt er að valdi vansköpun. Itraconazol hefur farið yfir fylgju í rottulíkani.

Konur á barneignaraldri

Við meðferð kvenna á barneignaraldri með Sporanox hylkjum skal tryggja að notuð sé örugg getnaðarvörn. Virkri getnaðarvörn skal haldið áfram fram að næstu tíðablæðingum eftir að Sporanox meðferð lýkur.

Brjóstgjöf

Aðeins mjög lítið magn itraconazols skilst út í brjóstamjólk. Því skal meta væntanlegan árangur af meðferð með Sporanox hylkjum á móti hugsanlegri áhættu fyrir barnið. Í vafatilvikum á sjúklingurinn ekki að hafa barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar. Við akstur og notkun véla skal taka tillit til þess að aukaverkanir eins og sundl, sjóntruflanir og heyrnartap (sjá kafla 4.8) geta komið fram í sumum tilfellum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum og/eða við aukaverkanatilkynningar við notkun Sporanox hylkja voru höfuðverkur, kviðverkur og ógleði. Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarleg ofnæmisviðbrögð, hjartabilun/blóðríkishjartabilun/lungnabjúgur, brisbólga, alvarleg eiturvefingur á lifur (meðtalin nokkur tilvik af banvænni bráðri lifrabilun) og alvarleg viðbrögð í húð. Sjá „Töflu yfir aukaverkanir“ hér fyrir neðan um tíðni og aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram og nánari upplýsingar um önnur alvarleg áhrif í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í töflunni hér fyrir neðan eru fengnar úr opnum og tvíblindum klínískum rannsóknum með Sporanox hylkjum og með þátttöku 8.499 sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru við sveppasýkingu í húð eða sveppasýkingu í nögglum, ásamt aukaverkanatilkynningum.

Í töflunni hér fyrir neðan eru aukaverkanir taldar upp eftir líffæraflokki. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

- Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra
Sjaldgæfar: Skútubólga, sýkingar í efri hluta öndurarvegs, nefslímubólga
- Blóð og eitlar
Mjög sjaldgæfar: Hvítfrumnafeð
- Ónæmiskerfi
Sjaldgæfar: Ofnæmi*
Mjög sjaldgæfar: Sermissótt (serum sickness), ofnæmisbjúgur, bráðaofnæmisviðbrögð
- Innkirtlar
Tíðni ekki þekkt: Sýndaraldósterónheilkenni
- Efnaskipti og næring
Mjög sjaldgæfar: Hækkun þríglýseríða í blóði

- **Taugakerfi**
Algengar: Höfuðverkur
Mjög sjaldgæfar: Skjálfti, náladofi, skert snertiskyn, skert bragðskyn
- **Augu**
Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir (tvísýni og þokusýn meðtalið)
- **Eyru og vöndarhús**
Mjög sjaldgæfar: Tímabundið eða varanlegt heyrnatap*, eyrnasuð
- **Hjarta**
Mjög sjaldgæfar: Hjartabilun*, hægtaktur
- **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti**
Mjög sjaldgæfar: Andnauð
- **Meltingarfæri**
Algengar: Kviðverkir, ógleði
Sjaldgæfar: Niðurgangur, uppköst, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur
Mjög sjaldgæfar: Brisbólga
- **Lifur og gall**
Sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi
Mjög sjaldgæfar: Alvarleg eiturráhrif á lifur (meðtalin nokkur tilvik banvænnar bráðrar lifrabilunar)*, bilirúbínhækkun
- **Húð og undirhúð**
Sjaldgæfar: Ofsakláði, útbrot, kláði
Mjög sjaldgæfar: Eitrunardrep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), bráður útbreiddur graftarbóluroði (acute generalized exanthematous pustulosis), regnbogaroði, skinnflagningsbólga, æðabólga með niðurbroti hvítra blóðkorna (leukocytoclastic vasculitis), Stevens-Johnson heilkenni, hárlas, ljósnæmi
- **Nýru og þvaggfæri**
Mjög sjaldgæfar: Óeðlilega tíð þvagliát
- **Æxlunarfæri og brjóst**
Sjaldgæfar: Tíðatruflanir
Mjög sjaldgæfar: Ristruflanir
- **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað**
Mjög sjaldgæfar: Bjúgur
- **Rannsóknaniðurstöður**
Mjög sjaldgæfar: Hækkaður kreatínfosfokínasi í blóði

* Sjá kafla 4.4

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirfarandi er listi yfir aukaverkanir sem tengjast itraconazoli sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum með Sporanox mixtúru, lausn og/eða Sporanox i.v., en undanskilið er aukaverkanaheitið „bólga á stungustað“ sem er sértækt fyrir stungulyf sem gefið er í bláæð.

Blóð og eitlar: Kyrningafæð, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi: Bráðaofnæmislík viðbrögð

Efnaskipti og næring: Blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun

Geðræn vandamál: Ruglástand

Taugakerfi: Úttaugakvilli*, sundl, svefnhöfgi

Hjarta: Hjartabilun, vinstri slegilsbilun, hraðtaktur

Æðar: Háþrýstingur, lágþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: Lungnabjúgur, raddtruflun, hósti

Meltingarfæri: Maga- og þarmasjúkdómur

Lifur og gall: Lifrabilun, lifrabólga, gula

Húð og undirhúð: Roðaútpot, aukin svitamyndun

Stoðkerfi og stoðvefur: Vöðvaverkir, liðverkir

Nýru og þvaggfæri: Skert nýrnastarfsemi, þvagleki

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: Útbreiddur bjúgur, andlitsbjúgur, brjóstverkur, hiti, verkir, þreyta, kuldahröllur

Rannsóknaniðurstöður: Hækkaður alanínámínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi, hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði, hækkaður laktatdehýdrógenasi í blóði, hækkað þvagefni í blóði, hækkaður gamma-glútámyltransferasi, hækkuð lifrarensím, óeðlilegar niðurstöður þvagprófa

Börn

Öryggi Sporanox hylkja var metið hjá 165 börnum á aldrinum 1-17 ára sem tóku þátt í 14 klínískum rannsóknum (4 tvíblindar samanburðarrannsóknir með lyfleysu; 9 opnar rannsóknir og 1 rannsókn með opnum fasa og í kjölfarið tvíblindum fasa). Sjúklingarnir fengu að minnsta kosti einn skammt af Sporanox hylkjum sem meðferð við sveppasýkingu og lögðu til öryggisupplýsingar. Á grundvelli samandreginna upplýsinga frá þessum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá börnum: höfuðverkur (3,0%), uppköst (3,0%), kviðverkir (2,4%), niðurgangur (2,4%), óeðlileg lifrarstarfsemi (1,2%), lágþrýsingur (1,2%), ógleði (1,2%) og ofsakláði (1,2%). Almennt eru aukaverkanir hjá börnum sama eðlis og hjá fullorðnum sjúklingum, en algengið er hærra hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Almennt eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við ofskömmun líkar þeim sem tilkynnt hefur verið um við notkun itraconazols, sjá kafla 4.8.

Meðferð

Við ofskömmun skal veita stuðningsmeðferð.

Itraconazol er ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun.

Ekkert mótefni er þekkt.

Það er ráðlegt að hafa samband við Eitrunarmiðstöð til að fá upplýsingar um nýjustu ráðleggingar um meðferð ofskömmunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar, tríazol- og tetrazolafleiður, ATC-flokkur: J02AC02.

Verkunarháttur

Itraconazol hamlar 14 α -demetylasa hjá sveppum sem veldur ergósterólskorti og truflar myndun frumuhimnu hjá sveppum.

Samband milli lyfjahvarfa/lyfhrifa

Samband milli lyfjahvarfa/lyfhrifa itraconazols er að stórum hluta óþekkt, eins og almennt er um tríazol, vegna takmarkaðrar vitneskju um lyfjahvörf sveppalyfja.

Verkunarháttur ónæmis

Ónæmi sveppa gegn azolum virðist myndast hægt og er oft afleiðing nokkurra genastökkbreytinga. Greint hefur verið frá eftirfarandi verkunarháttum:

- Yfirtjáning á *ERG11* sem er gen sem kóðar fyrir 14 α -demetylasa (markensímið).
- Punktstökkbreytingar á *ERG11* sem veldur minnkaðri sækni 14 α -demetylasa í itraconazol.
- Yfirtjáning flutningspróteina lyfsins sem veldur auknu útstreymi itraconazols úr sveppafrumum (þannig að itraconazol er fjarlægt frá marki sínu).
- Krossónæmi. Krossónæmi milli lyfja í flokki azola hefur komið fram hjá *Candida* tegundum þótt ónæmi fyrir einu lyfi í flokknum þýði ekki endilega ónæmi fyrir öðrum azol lyfjum.

Næmismörk (breakpoints)

Næmismörk fyrir itraconazol hafa verið ákvörðuð í EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) næmismörkum fyrir sveppalyf, útgáfu 10.0, gild frá 4.2.2020.

<i>Candida</i> og <i>Aspergillus</i> tegundir	Næmismörk lágmarksheftistyrks (mg/l)	
	≤ N (næmar)	> Ó (ónæmar)
<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

Ekki liggja fyrir næg gögn til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* og næmismörk óháð tegund fyrir *Candida*.

Ekki liggja fyrir næg gögn til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *Aspergillus niger*^{4,5} og næmismörk óháð tegund fyrir *Aspergillus* spp⁵.

¹ Mælt er með eftirliti með lágstu þéttni azols hjá sjúklingum sem fá meðferð við sveppasýkingu.

² Stig tæknilegrar óvissu (ATU) er 2. Skráð sem „Ó“ ásamt eftirfarandi athugasemd: „Við sumar klínískar aðstæður (ef sýkingar eru ekki ífarandi) má nota itraconazol ef unnt er að tryggja næga útsetningu”.

³ Faraldsfræðileg þröskuldsgildi (ECOFFs) eru yfirleitt hærri fyrir þessar tegundir en fyrir *C. albicans*.

⁴ Faraldsfræðileg þröskuldsgildi (ECOFFs) eru yfirleitt einni tvöfaldri þynningu hærri fyrir þessar tegundir en fyrir *A. fumigatus*.

⁵ Lágmarksheftistyrkur (MIC) fyrir stofna *A. niger* og *A. versicolor* er yfirleitt hærri en fyrir *A. fumigatus*.

Ekki er þekkt hvort þetta táknar lakari klíníska svörun.

Túlkanleg næmismörk fyrir itraconazol hafa ekki verið ákvörðuð fyrir *Candida* tegundir og þráðsveppi með aðferðum CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), *M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. 2. útgáfa, 2020.

Algengi áunnins ónæmis getur verið breytilegt bæði landfræðilega og frá einum tíma til annars fyrir vissar tegundir og æskilegt er að hafa staðbundnar upplýsingar um ónæmi, sérstaklega við meðferð á alvarlegum sýkingum. Ef þörf er á skal leita eftir ráðgjöf sérfræðings þegar svæðisbundið algengi ónæmis er þannig að ávinningur meðhöndlunarinnar, a.m.k. við sumum tegundum sýkinga, er umdeilanlegur.

Næmi sveppa *in vitro* fyrir itraconazoli er háð sveppamagni í sáningu, hitastigi við ræktun, vaxtastigi sveppanna og því æti sem notað er. Því getur lágmarksheftistyrkur (MIC) itraconazols verið afar breytilegur. Upplýsingar um næmi sem koma fram í eftirfarandi töflu eru byggðar á MIC₉₀ < 1 mg/l af itraconazoli. Engar upplýsingar liggja fyrir um fylgni milli *in vitro* næmis og klínískrar verkunar.

Almennt næmar tegundir
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida tropicalis</i>
<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (áður <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (áður <i>Penicillium</i>) <i>marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida guilliermondii</i>
Lífverur sem eru ónæmar frá náttúrunnar hendi
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Þessar tegundir geta fundist hjá sjúklingum sem dvalið hafa í löndum utan Evrópu.

² Greint hefur verið frá *Aspergillus fumigatus* stofnum sem eru ónæmir fyrir itraconazoli.

³ Minnkað næmi frá náttúrunnar hendi.

5.2 Lyfjahlörf

Hámarksþéttni itraconazols í plasma næst innan 2-5 klst. eftir inntöku. Sem afleiðing af ólínulegum lyfjahlörfum verður uppsöfnun á itraconazoli í plasma við endurtekna skammta. Stöðug (steady-state) þéttni næst vanalega á u.þ.b. 15 dögum með C_{max} -gildum sem nemur 0,5 µg/ml eftir inntöku á 100 mg einu sinni á sólarhring, 1,1 µg/ml eftir inntöku á 200 mg einu sinni á sólarhring og 2,0 µg/ml eftir inntöku á 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Lokahelmingunartími itraconazols er venjulega á bilinu 16 til 28 klst. eftir stakan skammt og eykst í 34 til 42 klst. eftir endurtekna skammta. Þegar meðferð er hætt minnkar plasmaþéttni itraconazols háð skammti og meðferðarlengd í nánast ógreinanlega þéttni á 7-14 dögum. Meðaltal heildarúthreinsunar itraconazols í plasma eftir gjöf í bláæð er 278 ml/mín. Úthreinsun itraconazols minnkar við hærri skammta vegna mettunar á umbrotum í lifur.

Frásog

Itraconazol frásogast hratt eftir inntöku. Hámarksplasmabéttni itraconazols næst innan 2-5 klst. eftir inntöku á hylki. Nýting (absolute bioavailability) itraconazols eftir inntöku er u.þ.b. 55% fyrir mixtúru, lausn. Útsetning fyrir itraconazoli verður minni með hylkinu en með mixtúru, lausn þegar sami skammtur af lyfinu er gefinn (sjá kafla 4.4). Aðgengi (bioavailability) Sporanox hylkja eftir inntöku er meira þegar hylkin eru tekin strax eftir máltíð.

Frásog itraconazolhylkja er minna hjá sjúklingum með minnkað sýrumagn í maganum, svo sem hjá sjúklingum sem taka lyf sem draga úr sýruseytingu í maga (t.d. H₂-viðtakablokka, prótónpumpuhemla) eða hjá sjúklingum með sýruþurrð vegna ákveðinna sjúkdóma (sjá kafla 4.4). Hjá þessum sjúklingum eykst frásog itraconazols við fastandi ástand þegar Sporanox hylki eru gefin ásamt kolsýrðum drykkjum sem innihalda sýru (svo sem venjulegum kóladykk, ekki sykurskertum). Þegar Sporanox hylki voru gefin sem 200 mg stakskammtur við fastandi ástand ásamt venjulegum kóladykk eftir undirbúningsmeðferð með ranitidini, H₂-viðtakablokka, var frásog itraconazols sambærileg við það sem kom fram þegar Sporanox hylki voru gefin eingöngu (sjá kafla 4.5).

Dreifing

Meginhluti itraconazols í plasma er próteinbundinn (99,8%), aðallega með albumín sem bindiþátt (99,6% fyrir hýdroxý-umbrotsefnið). Hefur einnig afgerandi sækni í lípíða. Aðeins 0,2% itraconazols í plasma er sem óbundið lyf. Itraconazol hefur mikið sýnilegt dreifingarrúmmál í líkamanum (> 700 l) sem bendir til verulegrar dreifingar í vefi. Fram hefur komið að þéttni í lungum, nýrum, lifur, beinagrind, maga, milta og vöðvum er tvisvar til þrisvar sinnum meiri en samsvarandi þéttni í plasma og upptaka í keratínvefi, sérstaklega í húð, var allt að fjórum sinnum meiri. Þéttni í heila- og mænuvökva er miklu minni en í plasma en sýnt hefur verið fram á verkun gegn sýkingum í heila- og mænuvökva.

Umbrot

Itraconazol umbrotnar að mestu leyti í lifur í fjölda ólíkra umbrotsefna. Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að CYP3A4 er aðalensímið sem tekur þátt í umbroti itraconazols. Aðalumbrotsefnið er hýdroxýitraconazol sem hefur sambærilega sveppadrepani verkun *in vitro* og itraconazol; lággildi þessa umbrotsefnis í plasma er um tvöfalt á við itraconazol.

Brotthvarf

Itraconazol skilst aðallega út sem óvirkt umbrotsefni í þvagi (35%) og með hægðum (54%) innan viku frá inntöku skammts af mixtúru, lausn. Hluti útskilnaðar itraconazols og virka umbrotsefnisins hýdroxýitraconazols um nýru er innan við 1% af skammti sem gefinn er í bláæð. Á grundvelli geislamerkts skammts til inntöku er útskilnaður á óbreyttu lyfi með hægðum breytilegur frá 3% til 18% af skammtinum.

Þar sem endurdreifing itraconazols frá keratínvefjum virðist vera hverfandi er brotthvarf itraconazols úr þessum vefjum tengt endurnýjun á húðþekju. Öfugt við plasma eru leifar af þéttni í húð í 2-4 vikur eftir að 4 vikna meðferð lýkur og í keratíni nagla, þar sem hægt er að greina itraconazol strax 1 viku eftir upphaf meðferðar, í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að 3 mánaða meðferðartímabili lýkur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifr starfsemi

Itraconazol umbrotnar aðallega í lifur. Lyfjahvarfarannsókn var gerð hjá 6 heilbrigðum og 12 sjúklingum með skorpulifur sem fengu 100 mg stakskammt af itraconazoli í hylki. Marktæk minnkun kom fram á meðalgildi C_{max} (47%) og tvöföldun á helmingunartíma brotthvarfs itraconazols (37 ± 17 klst. samanborið við 16 ± 5 klst.) hjá sjúklingum með skorpulifur samanborið við heilbrigða þátttakendur. Hins vegar var heildarútsetning fyrir itraconazoli á grundvelli AUC sambærilegt hjá sjúklingum með skorpulifur og heilbrigðum þátttakendum. Upplýsingar eru ekki fyrirliggjandi um langtíma meðferð með itraconazoli hjá sjúklingum með skorpulifur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð gögn eru fyrirliggjandi um notkun itraconazols til inntöku hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvarfarannsókn var gerð með 200 mg stakskammti af itraconazoli (fjögur 50 mg

hylki) hjá þremur hópum sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (þvageitrun: n=7, blóðskilun: n=7 og samfelld kviðskilun á göngudeild: n=5). Hjá sjúklingum með þvageitrun sem höfðu meðaltalsgildi kreatínínúthreinsunar 13 ml/mín. × 1,73 m² var útsetning, á grundvelli AUC, nokkru minni samanborið við gildi hjá eðlilegu þýði. Rannsóknin sýndi engin marktæk áhrif á lyfjahvörf itraconazols vegna blóðskilunar eða samfelldrar kviðskilunar á göngudeild (T_{max}, C_{max} og AUC_{0-8h}). Gröf yfir plasmabéttni á móti tíma sýndu mikinn einstaklingsbundinn breytileika í öllum þremur hópunum.

Eftir stakskammt sem gefinn var í bláæð var meðaltal lokahelmingunartíma itraconazols hjá sjúklingum með vægt (skilgreint í þessari rannsókn sem CrCl 50–79 ml/mín.), miðlungsmikið (skilgreint í þessari rannsókn sem CrCl 20–49 ml/mín.) og verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreint í þessari rannsókn sem CrCl <20 ml/mín.) sambærilegt við það sem sást hjá heilbrigðum þátttakendum (með meðalgildi á bilinu 42-49 klst. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við 48 klst. hjá heilbrigðum þátttakendum). Heildarútsetning fyrir itraconazoli, á grundvelli AUC, minnkaði um u.þ.b. 30% hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og 40% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi.

Upplýsingar eru ekki fyrirliggjandi um langtímameðferð með itraconazoli hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Skilun hefur hvorki áhrif á helmingunartíma eða úthreinsun itraconazols né hýdroxýitraconazols (sjá einnig kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Tvær lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum með daufkyrningafæð á aldrinum 6 mánaða til 14 ára þar sem 5 mg/kg skammtur af itraconazol mixtúru, lausn var gefinn einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring. Útsetning fyrir itraconazoli var nokkru meiri hjá eldri börnunum (6 til 14 ára) samanborið við yngri börnin. Hjá öllum börnunum náðist virk plasmabéttni af itraconazoli innan 3 til 5 daga eftir að meðferð hófst og hélst alla meðferðina.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Itraconazol

Itraconazol er ekki megin krabbameinsvaki hjá rottum við gjöf allt að 13 mg/kg/dag (karlkyns dýr) og 52 mg/kg/dag (kvenkyns dýr) eða músum við gjöf allt að 80 mg/kg/dag (1-sinni MRHD á grundvelli mg/m²/dag).

Forklínískar upplýsingar um itraconazol benda ekki til neinnar hættu á eiturveknum á erfðafni, megin krabbameinsvaldandi áhrifum eða skertrar frjósemi. Í stórum skömmtum sem voru 40 og 80 mg/kg/sólarhring hjá rottum (1 og 2 sinnum MRHD á grundvelli mg/m²/dag) komu fram áhrif á nýrnahettubörk, lifur og einkjarna átfrumukerfinu, en talið er að það hafi litla klíniska þýðingu. Heildarminnkun beinbéttni kom fram hjá ungum hundum eftir langtímagjöf itraconazols (engar eiturvekanir komu fram í skömmtum allt að 20 mg/kg/dag (2 sinnum MRHD á grundvelli mg/m²). Hjá rottum kom fram minnkun á virkni beinplatna, þynning á þéttbeini (zona compacta) í stærri beinum og aukin beinþynning.

Eiturverkun á æxlun

Itraconazol olli skammtaháðri aukningu á eiturverkun hjá móður, eiturverkun á fósturvísi og vanskapandi áhrifum hjá rottum við gjöf frá 40 mg/kg/dag (1-sinni MRHD á grundvelli mg/m²/dag) og músum við gjöf frá 80 mg/kg/dag (1 sinni MRHD á grundvelli mg/m²/dag). Hjá rottum voru vanskapandi áhrifin verulegir gallar á beinagrind, hjá músum heilahaul og stórtyngi (macroglossia). Engin vanskapandi áhrif komu fram hjá kanínum í skömmtum allt að 80 mg/kg/dag (4 sinnum MRDH á grundvelli mg/m²/dag).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis: Hýprómellósi, makrógól 20.000 og sykurkúlur (gerðar úr maíssterkju og súkrósa).

Hylkisskel: Litarefni (erytrosin/E 127, indígókarmín/E 132, títantvíoxíð/E 171) og gelatína.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning með 4, 15 eða 28 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag AB
Box 4042
169 04 Solna
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

MTnr 920150 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. janúar 1995.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. september 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. maí 2025.