

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazol Sandoz 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Itraconazol Sandoz bevat 100 mg itraconazol per capsule.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 265,3 mg sucrose granulaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule, voor oraal gebruik.

Opake, groene harde gelatine capsules, de inhoud zijn geel-beige microgranules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Itraconazol Sandoz is aangewezen bij de behandeling van volgende mycotische infecties: vulvovaginale candidose, pityriasis versicolor, dermatomycosen, mycotische keratitis, orale candidose en onychomycose.

Systemische aspergillosis en candidiasis, cryptococcosis (inclusief *Cryptococcus meningitis*), histoplasmosis, sporotrichosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis en penicilliosis.

Onderhoudstherapie bij AIDS patiënten om recidief van schimmelinfecties te voorkomen.

Profylaxe van schimmelinfecties bij immunodeficiënte patiënten met neutropenie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

- *Vulvovaginale candidose*: 2 capsules (200 mg) 's morgens en 2 capsules (200 mg) 's avonds gedurende 1 dag.
- *Pityriasis versicolor*: 2 capsules (200 mg), éénmaal per dag, gedurende 7 dagen.
- *Tinea corporis, tinea cruris*: 2 capsules (200 mg), éénmaal per dag, gedurende 7 dagen.
- *Tinea pedis, tinea manus*: 2 capsules (200 mg), tweemaal per dag, gedurende 7 dagen.
- *Orale candidose*: 1 capsule (100 mg), éénmaal per dag, gedurende 15 dagen.
- *Mycotische keratitis*: 2 capsules (200 mg), éénmaal per dag, gedurende 21 dagen.

Behandelingen die langer duren dan één maand, zijn af te raden, omdat daarover nog niet voldoende gegevens bekend zijn. Het is wel essentieel dat Itraconazol Sandoz onmiddellijk na de maaltijd ingenomen wordt om een maximale resorptie te verzekeren.

- *Onychomycose*: wordt behandeld met pulstherapie.

Eén puls bestaat uit de inname van 2 capsules, 2 maal per dag gedurende 1 week, steeds gevolgd door een geneesmiddelenvrij interval van 3 weken.

Twee pulsen zijn aangewezen bij schimmelinfecties ter hoogte van de vingernagels; drie pulsen bij infecties t.h.v. de teennagels.

Klinische respons wordt duidelijk wanneer, na stopzetting van de behandeling, de nagel aangroeit.

TABEL PULS

Plaats van de infectie	Weken								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Teennagels met of zonder aantasting van vingernagels	Puls 1	Itraconazol Sandoz vrije week			Puls 2	Itraconazol Sandoz vrije week			Puls 3
Alleen vingernagels	Puls 1	Itraconazol Sandoz vrije week			Puls 2				

De eliminatie van Itraconazol Sandoz uit de huid en nagels is trager dan uit plasma. Optimale klinische en mycologische respons wordt bereikt 2 à 4 weken na de stopzetting van de behandeling voor huidinfecties en 6 tot 9 maanden na de behandeling van nagelinfecties.

- Systemische mycosen

Indicatie	Dosis	Gemiddelde behandelingsduur	Opmerkingen
<i>aspergillosis</i>	200 mg 1 x per dag	2 – 5 maanden	Verhoog de dosis tot 200 mg, 2 x per dag in geval van invasieve of uitgebreide infectie.
<i>candidiasis</i>	100 à 200 mg 1 x per dag	3 weken – 7 maanden	Verhoog de dosis tot 200 mg, 2 x per dag in geval van invasieve of uitgebreide infectie.
<i>cryptococcosis</i> (uitz. <i>c. meningitis</i>)	200 mg 1 x per dag	2 maanden – 1 jaar	
<i>cryptococcosis meningitis</i>	200 mg 2 x per dag	2 maanden – 1 jaar	
<i>histoplasmosis</i>	200 mg 1 à 2 x per dag	8 maanden	
<i>sporotrichosis</i>	100 mg 1 x per dag	3 maanden	
<i>paracoccidioidomycosis</i>	100 mg 1 x per dag	6 maanden	
<i>chromomycosis</i>	100 à 200 mg 1 x per dag	6 maanden	
<i>blastomycosis</i>	100 mg, 1 x per dag 200 mg, 2 x per dag	6 maanden	

<i>infecties met Penicillium marneffii</i>	200 mg 2 x per dag		
<i>onderhoudsbehandeling bij AIDS-patiënten</i>	200 mg 1x per dag		Verminderde absorptie bij AIDS-patiënten en patiënten met neutropenie kan leiden tot lage itraconazol spiegels en verminderde activiteit. In dergelijke gevallen is bloedspiegelmonitoring nodig. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 200 mg, 2 x per dag.
<i>profylaxis bij neutropenie</i>	200 mg 1x per dag		

Pediatrische patiënten

De klinische gegevens bij kinderen zijn beperkt. Daarom wordt aangeraden itraconazol bij deze patiëntengroep alleen toe te dienen als het eventuele voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Personen met leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Toediening aan deze patiëntengroep dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren (zie rubriek 5.2).

Personen met nierinsufficiëntie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Toediening aan deze patiëntengroep dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren.

Wijze van toediening

Itraconazol Sandoz moet oraal direct na een volledige maaltijd worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Itraconazol Sandoz mag niet worden ingenomen door patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen of een voorgeschiedenis van congestief hartfalen, behalve voor de behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Itraconazol Sandoz mag alleen in levensbedreigende situaties aan zwangere vrouwen worden toegediend, en op voorwaarde dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke schadelijke gevolgen voor de foetus. Vrouwen op vruchtbare leeftijd die Itraconazol Sandoz gebruiken, dienen adequate contraceptieve maatregelen te treffen tot aan de menstruatieperiode na het beëindigen van de Itraconazol Sandoz - behandeling.

Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten is gecontra-indiceerd bij het gebruik van Itraconazol Sandoz (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Daartoe behoren:

Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bv. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine)		
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol		
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine		
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol	Mizolastine	Terfenadine
Antineoplastische middelen		

Irinotecan	Venetoclax (bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax)	
Antitrombotica		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)		
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica)		
Aliskiren	Eplerenon	Kinidine
Bepidil	Finerenon	Ranolazine
Disopyramide	Ivabradine	Sildenafil (pulmonale hypertensie)
Dofetilide	Lercanidipine	
Dronedaron	Nisoldipine	
Gastro-intestinale geneesmiddelen, inclusief anti-diarrhoeica, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen; anti-emetica en middelen tegen misselijkheid; geneesmiddelen tegen constipatie; geneesmiddelen tegen functionele gastro-intestinale aandoeningen		
Cisapride	Domperidon	Naloxegol
Immunosuppressiva		
Voclosporine		
Lipidemodificerende middelen		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptica; Psycholeptica (bv. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon	Pimozide	Sertindol
Midazolam (oraal)	Quetiapine	Triazolam
Urologische middelen		
Avanafil	Darifenacine	Solifenacine (bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige of ernstige leverinsufficiëntie)
Dapoxetine	Fesoterodine (bij patiënten met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie)	Vardenafil (bij patiënten ouder dan 75 jaar)
Overige geneesmiddelen en andere stoffen		
Colchicine (bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie)	Eliglustat (bij patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (TM); bij patiënten die CYP2D6 intermediair metaboliseren (IM) of extensief metaboliseren (EM) en een sterke of matige CYP2D6-remmer nemen)	

Gelijktijdige toediening van CYP3A4-substraten met Itraconazol Sandoz kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze substraten, die mogelijk een verlenging van het QT-interval veroorzaken en in zeldzame gevallen aanleiding kunnen geven tot 'torsade de pointes'.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid

Er zijn geen gegevens bekend omtrent kruisovergevoeligheid tussen itraconazol en andere antimycotica met azolestructuur. Men dient met de nodige voorzorgen Itraconazol Sandoz voor te schrijven aan patiënten met een overgevoeligheid aan andere azoles.

Effecten op het hart

In een studie met Itraconazol Sandoz IV bij gezonde vrijwilligers werd een tijdelijke, asymptomatische vermindering van de ejectiefraction van het linker ventrikel waargenomen, die verdween vóór de volgende infusie. De klinische relevantie van deze bevindingen met de orale vorm is niet gekend.

Itraconazol blijkt een negatief inotropo effect te hebben en is geassocieerd met meldingen van congestief hartfalen. Hartfalen werd vaker gemeld in spontane meldingen bij een totale dagelijkse dosis van 400 mg dan bij lagere doseringen, wat doet vermoeden dat het risico van hartfalen kan toenemen met de totale dagelijkse dosis itraconazol.

Itraconazol Sandoz mag niet worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of bij patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Bij deze individuele afweging van de voordelen en de risico's moet rekening gehouden worden met factoren zoals de ernst van de indicatie, de dosis en de duur van de behandeling, en de individuele risicofactoren voor congestief hartfalen. Deze risicofactoren omvatten hartaandoeningen, zoals ischemische hartaandoeningen en hartklepaandoeningen; significante longaandoeningen, zoals een chronische obstructieve longaandoening; en nierfalen en andere oedemateuze aandoeningen. Dergelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen van congestief hartfalen, ze moeten met voorzichtigheid worden behandeld en moeten tijdens de behandeling gevolgd worden op tekenen en symptomen van congestief hartfalen; indien dergelijke symptomen optreden gedurende de behandeling moet met Itraconazol Sandoz worden gestopt.

Calciumkanaalblockers kunnen negatieve inotrope effecten hebben, additioneel aan die van itraconazol. Bovendien kan itraconazol de afbraak van calciumkanaalblockers remmen. Daarom is voorzichtigheid vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblockers door een verhoogd risico op congestief hartfalen (zie rubriek 4.5).

Effecten op de lever

Zeer zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit, waaronder sommige gevallen van fataal acuut leverfalen, zijn opgetreden bij het gebruik van Itraconazol Sandoz. De meeste gevallen van ernstige hepatotoxiciteit traden op bij patiënten met een bestaande leveraandoening, die behandeld werden voor systemische indicaties, aan andere ernstige aandoeningen leden en/of andere hepatotoxische geneesmiddelen innamen. In enkele gevallen betrof het patiënten zonder bestaande leveraandoening. Sommige van deze gevallen werden waargenomen binnen de eerste maand van de behandeling, en sommige ervan binnen de eerste week. Het volgen van de leverfunctie dient overwogen te worden bij patiënten die behandeld worden met Itraconazol Sandoz. Er moet patiënten verteld worden dat ze hun arts onmiddellijk op de hoogte moeten brengen van tekenen en symptomen die hepatitis doen vermoeden zoals anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, buikpijn of donkere urine. Bij deze patiënten moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden en de leverfunctie moet getest worden. Bij patiënten met verhoogde serumspiegels van de leverenzymen of een actieve leveraandoening of die problemen gehad hebben van levertoxiciteit met andere geneesmiddelen, mag de behandeling niet opgestart worden tenzij de verwachte baten het risico van leverletsel overstijgen. In zulke gevallen moeten de leverenzymen gevolgd worden.

Bij patiënten die een continue behandeling van meer dan 1 maand krijgen, wordt het aangeraden om de leverenzymen te controleren. Dit dient onmiddellijk te gebeuren wanneer patiënten tijdens de behandeling symptomen ontwikkelen zoals anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, abdominale pijn of donkergekleurde urine.

Indien de waarden abnormaal zijn, moet de behandeling worden stopgezet.

Verminderde zuurtegraad van de maag

Omdat de absorptie van itraconazol uit Itraconazol Sandoz is verminderd als de zuurtegraad van de maag is verlaagd, mogen zuurneutraliserende geneesmiddelen (bv. aluminiumhydroxide) ten vroegste 2 uur na de Itraconazol Sandoz inname worden toegediend. Bij patiënten met achloorhydrie, zoals bij sommige AIDS-patiënten, patiënten in behandeling met inhibitoren van de maagzuursecretie (zoals H₂-antagonisten, protonpomp inhibitoren) en patiënten met pernicioze anemie wordt aanbevolen om Itraconazol Sandoz met cola toe te dienen.

Pediatrische patiënten

Aangezien de gegevens over het gebruik van Itraconazol Sandoz bij kinderen beperkt zijn, mag Itraconazol Sandoz niet gebruikt worden bij deze patiënten, tenzij het verwachte voordeel opweegt tegen het eventuele risico.

Gebruik bij ouderen

Er zijn slechts in beperkte mate klinische gegevens over het gebruik van Itraconazol Sandoz bij oudere patiënten. Itraconazol Sandoz dient niet bij oudere patiënten te worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Toediening van Itraconazol Sandoz bij deze patiënten dient met voorzorg te gebeuren (zie rubriek 5.2, Speciale populaties, Leverinsufficiëntie). Er wordt aangeraden de dosis eventueel aan te passen aan de hand van de plasmaspiegels.

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol kan lager zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er werden grote interindividuele schommelingen waargenomen wanneer deze patiënten itraconazol in de vorm van capsules innamen (zie rubriek 5.2). Toediening van Itraconazol Sandoz dient dan ook met voorzorg te gebeuren in deze patiëntenpopulatie. Itraconazol Sandoz is niet dialyseerbaar. Een aanpassing van de dosis of overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid..

Gehoorverlies

Tijdelijk of permanent gehoorverlies werd gerapporteerd bij patiënten die itraconazol nemen. Verschillende van deze meldingen bevatten een gelijktijdige toediening met kinidine welke gecontraïndiceerd is (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Het gehoorverlies verdwijnt doorgaans na stopzetting van de behandeling maar kan blijvend zijn bij sommige patiënten.

Immunogecompromitteerde patiënten

Bij sommige immunogecompromitteerde patiënten (bv. neutropenie, AIDS of getransplanteerde patiënten) kan de orale biologische beschikbaarheid van Itraconazol Sandoz verlaagd zijn.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties

Door de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) is Itraconazol Sandoz niet aangewezen voor de behandeling van patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties.

AIDS-patiënten

Bij AIDS-patiënten die een behandeling gekregen hebben voor systemische schimmelinfecties zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmosis of cryptococcosis (meningeaal of non-meningeaal) en die een risico hebben op relaps, dient de behandelende arts de noodzaak voor een onderhoudstherapie te beoordelen.

Neuropathie

Indien neuropathie die kan toegewezen worden aan het gebruik van Itraconazol Sandoz optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet.

Stoornissen van de koolhydraatstofwisseling

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose/galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Kruisresistentie

In het geval dat er bij systemische candidose vermoeden is van fluconazol-resistente stammen van Candida-species, kan niet worden aangenomen dat deze gevoelig zijn voor itraconazol. Derhalve dient de gevoeligheid te worden getest voordat met de itraconazolbehandeling wordt begonnen.

Mogelijke interacties

Gelijktijdige toediening van specifieke geneesmiddelen met itraconazol kan leiden tot veranderingen in de werkzaamheid of veiligheid van itraconazol en/of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Zo kan het gebruik van itraconazol met CYP3A4-inducerende middelen leiden tot sub-therapeutische plasmaconcentraties van itraconazol en derhalve tot falen van de behandeling. Daarnaast kan het gebruik van itraconazol met sommige CYP3A4 substraten leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen en tot ernstige en/of potentieel levensbedreigende bijwerkingen, zoals QT-verlenging en ventriculaire tachyarritmieën, inclusief voorvallen van 'torsade de pointes', een potentieel dodelijke aritmie. De voorschrijver moet refereren naar de productinformatie van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel voor verdere informatie over ernstige of levensbedreigende bijwerkingen die kunnen optreden in geval van verhoogde plasmaconcentraties voor dat geneesmiddel. Voor aanbevelingen over de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die gecontraïndiceerd zijn, die niet worden aangeraden of die met voorzichtigheid gebruikt moeten worden in combinatie met itraconazol, zie rubrieken 4.3 en 4.5.

Itraconazol Sandoz bevat sucrose en natrium

Itraconazol Sandoz bevat sucrose (\pm 265 mg per harde capsule). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactase malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Itraconazol Sandoz bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Itraconazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4. Andere stoffen die ofwel deze metabole route gemeen hebben ofwel de activiteit van CYP3A4 wijzigen, kunnen invloed hebben op de farmacokinetiek van itraconazol. Itraconazol is een sterke CYP3A4-remmer, een P-glycoproteïneremmer en een remmer van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*).

Itraconazol kan de farmacokinetiek van andere stoffen die deze metabole route of deze eiwittransporterroute gemeen hebben wijzigen.

Voorbeelden van geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op de plasmaconcentratie van itraconazol worden per geneesmiddelenklasse weergegeven in Tabel 1 hieronder. Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden beïnvloed, worden weergegeven in Tabel 2 hieronder. Door de hoeveelheid interacties zijn de mogelijke wijzigingen in veiligheid of werkzaamheid van de interagerende geneesmiddelen niet opgenomen. Gelieve de productinformatie van het interagerende geneesmiddel te lezen voor meer informatie.

De interacties die in deze tabellen beschreven worden, zijn ingedeeld als “gecontra-indiceerd”, “niet aangeraden” of “gebruiken met voorzichtigheid” rekening houdende met de mate van de concentratietoename en het veiligheidsprofiel van het interagerende geneesmiddel (zie rubrieken 4.3 en 4.4 voor meer informatie). De mogelijke interacties van de vermelde geneesmiddelen werden geëvalueerd op basis van farmacokinetische studies met itraconazol bij de mens, en/of farmacokinetische studies met andere sterke CYP3A4-remmers bij de mens (bv. ketoconazol) en/of *in vitro* gegevens:

- “Gecontra-indiceerd”: Het geneesmiddel mag onder geen beding gelijktijdig met en tot twee weken na beëindiging van de behandeling met itraconazol worden toegediend.
- “Niet aangeraden”: Het wordt aangeraden het gebruik van het geneesmiddel te vermijden tijdens en tot twee weken na het beëindigen van de behandeling met itraconazol, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op bijwerkingen. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt aangeraden de patiënten klinisch te monitoren op tekenen of symptomen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel, en de dosering te verlagen of de toediening te onderbreken indien noodzakelijk. Indien van toepassing, wordt aangeraden de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te meten.
- “Gebruiken met voorzichtigheid”: Zorgvuldige monitoring wordt aangeraden wanneer het geneesmiddel gelijktijdig met itraconazol wordt toegediend. Bij gelijktijdige toediening wordt aangeraden de patiënt nauwlettend te monitoren op tekenen of symptomen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het interagerende geneesmiddel, en de dosering te verlagen indien noodzakelijk. Indien van toepassing, wordt aangeraden de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te meten.

De interacties die in deze tabellen vermeld worden, zijn gemeld in studies die uitgevoerd werden met de aanbevolen doses itraconazol. De mate van de interactie kan echter afhankelijk zijn van de toegediende dosis itraconazol. Er kan een sterkere interactie optreden bij een hogere dosis of met een korter doseringsinterval. Extrapolatie van de bevindingen met andere doseringsscenario's of andere geneesmiddelen moet voorzichtig gebeuren.

Zodra de behandeling is gestopt, nemen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 tot 14 dagen af tot een bijna ondetecteerbare concentratie, afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling. Bij patiënten met levercirrose of bij personen die CYP3A4-remmers krijgen, kan de afname van de plasmaconcentraties zelfs nog geleidelijker plaatsvinden. Dit is vooral van belang bij het instellen van een behandeling met geneesmiddelen waarvan het metabolisme wordt beïnvloed door itraconazol (zie rubriek 5.2).

Tabel 1: Voorbeelden van geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de plasmaconcentratie van itraconazol, weergegeven per geneesmiddelenklasse

Geneesmiddelen (per orale [p.o.] enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/Mogelijk effect op itraconazolconcentraties (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen		
Isoniazide	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal isoniazide waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verlagen	Niet aangeraden
Rifampicine p.o. 600 mg eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg eenmaal daags	Itraconazol C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niet aangeraden
Ciprofloxacine p.o. 500 mg tweemaal daags	Itraconazol C _{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Gebruiken met voorzichtigheid
Erythromycine 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Gebruiken met voorzichtigheid
Clarithromycine p.o. 500 mg tweemaal daags	Itraconazol C _{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine, fenobarbital	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verlagen deze geneesmiddelen waarschijnlijk de concentraties van itraconazol.	Niet aangeraden
Fenytoïne p.o. 300 mg eenmaal daags	Itraconazol C _{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxy-itraconazol C _{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Niet aangeraden
Antineoplastische middelen		
Idelalisib	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal idelalisib waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	Gecontra-indiceerd
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39% Hydroxy-itraconazol C _{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Niet aangeraden
Nevirapine p.o. 200 mg eenmaal daags	Itraconazol C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niet aangeraden
Cobicistat, darunavir (<i>geboost</i>), elvitegravir (<i>geboost</i> met ritonavir), fosamprenavir (<i>geboost</i> met ritonavir), ritonavir, saquinavir (<i>geboost</i> met ritonavir)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg driemaal daags	Itraconazolconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Calciumkanaalblokkers		
Diltiazem	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal diltiazem waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen voor maagzuurgerelateerde aandoeningen		
Antacida (aluminium-, calcium-, magnesium- of natriumbicarbonaat), H ₂ -receptorantagonisten (bv. cimetidine, ranitidine), protonpompremmers (bv. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel		

Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg tweemaal daags	Itraconazolconcentratie ↓	Niet aangeraden
Overige		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal sint- janskruid waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verlagen.	Niet aangeraden

Tabel 2 Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties beïnvloed kunnen worden door itraconazol, weergegeven per geneesmiddelenklasse

Geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bv. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylegometrine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Eletriptan, fentanyl	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Alfentanil, buprenorfine (i.v. en sublinguaal), cannabinoïden, methadon, sufentanil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon p.o. 10 mg	Oxycodon p.o.: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van isavuconazol.	Gecontra-indiceerd
Bedaquiline	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bedaquiline.	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg eenmaal daags	Rifabutineconcentratie ↑ (mate niet bekend)	Niet aangeraden
Clarithromycine p.o. 500 mg tweemaal daags	Clarithromycineconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Delamanide	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van delamanid.	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van carbamazepine.	Niet aangeraden
Anti-inflammatoire en antireumatische middelen		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van halofantrine.	Gecontra-indiceerd
Artemether-lumefantrine, praziquantel	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Kinine 300 mg	Kinine C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol, mizolastine, terfenadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Ebastine 20 mg	Ebastine C_{max} ↑ 2,5-voudig, AUC ↑ 6,2-voudig Carebastine C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-voudig	Niet aangeraden
Bilastine, rupatadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van	Gebruiken met voorzichtigheid

	deze geneesmiddelen.	
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan.	Gecontra-indiceerd
Venetoclax	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van venetoclax.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax. In andere gevallen niet aangeraden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. Raadpleeg de productinformatie van venetoclax.
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab-emtansine, vinca-alkaloïden (bv. vinflunine, vinorelbine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen, behalve voor cabazitaxel en regorafenib. Er is geen statistisch significante wijziging in de blootstelling aan cabazitaxel gezien, maar wel een hoge variabiliteit in de resultaten. Er wordt verwacht dat de AUC van regorafenib verlaagt (door schatting van de werkzame groep).	Niet aangeraden
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib C_{max} ↑ 3,2-voudig, AUC ↑ 6,7-voudig	Niet aangeraden
Entrectinib	Entrectinib C_{max} ↑ 73%, AUC ↑ 6,0-voudig	Niet aangeraden
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-voudig	Niet aangeraden
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Niet aangeraden
Alitretinoïne (oraal), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoïne (oraal)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Busulfan 1 mg/kg om de 6u	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Gebruiken met voorzichtigheid
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑17%, AUC ↑ 91%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antitrombotica		
Dabigatran, ticagrelor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Cilostazol, coumarinen (bv. warfarine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Itraconazol kan de paritaprevirconcentraties verhogen.	Gecontra-indiceerd

Elbasvir/grazoprevir, simeprevir, tenofovirafenamide-fumaraat (TAF), tenofoviridisoproxil-fumaraat (TDF)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Cobicistat, elvitegravir (geboost met ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg driemaal daags	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; antihypertensiva; bètablokkers; calciumkanaalblokkers; cardiale therapie; diuretica)		
Bepidil, disopyramide, dofetilide, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradine, lercanidipine, nisoldipine, ranolazine, sildenafil (pulmonale hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-voudig, AUC ↑ 6,5-voudig	Gecontra-indiceerd
Kinidine 100 mg	Kinidine C_{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gecontra-indiceerd
Felodipine 5 mg	Felodipine C_{max} ↑ 7,8-voudig, AUC ↑ 6,3-voudig	Niet aangeraden
Riociguat, tadalafil (pulmonale hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Bosentan, diltiazem, guanfacine, andere dihydropyridinen (bv. amlodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine), verapamil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bosentan.	Gebruiken met voorzichtigheid
Digoxine 0,5 mg	Digoxine C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Gebruiken met voorzichtigheid
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-voudig, AUC ↑ 2,2-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Corticosteroiden voor systemisch gebruik; geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen		
Ciclesonide, salmeterol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van salmeterol en de actieve metabooliet van ciclesonide.	Niet aangeraden
Budesonide per inhalatie (INH) 1 mg enkelvoudige dosis	Budesonide INH C_{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-voudig; concentratie budesonide (andere formuleringen) ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Dexamethason i.v. 5 mg Dexamethason p.o. 4,5 mg	Dexamethason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-voudig Dexamethason p.o.: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Fluticason per inhalatie 1 mg tweemaal daags	Fluticason INH-concentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon p.o. C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9-voudig Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Fluticason nasaal	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van nasaal toegediende fluticason.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes		
Repaglinide 0,25 mg	Repaglinide C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Gebruiken met voorzichtigheid
Saxagliptine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt	Gebruiken met

	itraconazol waarschijnlijk de concentraties van saxagliptine.	voorzichtigheid
Gastro-intestinale geneesmiddelen, inclusief anti-diarrhoeica, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen; anti-emetica en middelen tegen misselijkheid; geneesmiddelen tegen constipatie; geneesmiddelen tegen functionele gastro-intestinale aandoeningen		
Cisapride, naloxegol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Domperidon 20 mg	Domperidon C_{max} ↑ 2,7-voudig, AUC ↑ 3,2-voudig	Gecontra-indiceerd
Aprepitant, loperamide, netupitant	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van aprepitant.	Gebruiken met voorzichtigheid
Immunosuppressiva		
Voclosporine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van voclosporine.	Gecontra-indiceerd
Sirolimus (rapamycine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van sirolimus.	Niet aangeraden
Ciclosporine, tacrolimus	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ciclosporine.	Gebruiken met voorzichtigheid
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg eenmaal daags	Tacrolimus i.v. concentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Lipidemodificerende middelen		
Lomitapide	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van lomitapide.	Gecontra-indiceerd
Lovastatine 40 mg	Lovastatine C_{max} ↑ 14,5 - >20-voudig, AUC ↑ 14,8 - >20-voudig Lovastatinezuur C_{max} ↑ 11,5-13-voudig, AUC ↑ 15,4-20-voudig	Gecontra-indiceerd
Simvastatine 40 mg	Simvastatinezuur C_{max} ↑ 17-voudig, AUC ↑ 19-voudig	Gecontra-indiceerd
Atorvastatine	Atorvastatinezuur C_{max} ↔ tot ↑2,5-voudig, AUC ↑ 40% tot 3-voudig	Niet aangeraden
Psychoanaleptica; psycholeptica (bv. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon, pimozide, quetiapine, sertindol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Midazolam (oraal) 7,5 mg	Midazolam (oraal) C_{max} ↑ 2,5 tot 3,4-voudig, AUC ↑ 6,6 tot 10,8-voudig	Gecontra-indiceerd
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Gecontra-indiceerd
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Gebruiken met voorzichtigheid
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{max} ↑ 13,4-voudig, AUC ↑ 19,2-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Midazolam i.v. 7,5 mg	Midazolam i.v. 7,5 mg: concentratie ↑; Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van midazolam na oromucosale toediening.	Gebruiken met voorzichtigheid
Risperidon 2-8 mg/dag	Concentratie risperidon en actieve metaboliet ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Gebruiken met voorzichtigheid
Cariprazine, galantamine, haloperidol, reboxetine,	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van	Gebruiken met voorzichtigheid

venlafaxine	deze geneesmiddelen.	
Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg tweemaal daags	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6-voudig, AUC ↑ 4,3-voudig Lumacaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Niet aangeraden
Ivacaftor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ivacaftor.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem; andere gynaecologische middelen		
Cabergoline, diënogest, ulipristal	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Urologische middelen		
Avanafil, dapoxetine, darifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Fesoterodine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van de actieve metaboliet, 5-hydroxymethyltolterodine.	Matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie: Gecontra-indiceerd. Lichte nier- of leverinsufficiëntie: Gelijkijdig gebruik moet worden vermeden. Normale nier- of leverinsufficiëntie: Gebruiken met voorzichtigheid met een maximale dosis fesoterodine van 4 mg.
Solifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van solifenacine.	Ernstige nierinsufficiëntie: Gecontra-indiceerd Matige of ernstige leverinsufficiëntie: Gecontra-indiceerd. Gebruiken met voorzichtigheid bij alle andere patiënten met een maximale dosis solifenacine van 5 mg.
Vardenafil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van vardenafil.	Gecontra-indiceerd bij patiënten ouder dan 75 jaar; anders niet aangeraden.
Alfuzosine, silodosine, tadalafil (erectiestoornis en benigne prostaathyperplasie), tamsulosine, tolterodine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Dutasteride, imidafenacine, sildenafil (erectiestoornis)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxybutynine 5 mg	Oxybutynine C_{max} ↑ 2-voudig, AUC ↑ 2-voudig N-desethyloxybutynine C_{max} ↔, AUC ↔ Na transdermale toediening: Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van oxybutynine na transdermale toediening.	Gebruiken met voorzichtigheid
Overige geneesmiddelen en andere stoffen		
Colchicine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van colchicine.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Niet aangeraden bij andere patiënten.
Eliglustat	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt	Gecontra-indiceerd bij

	verwacht dat itraconazol de concentraties van eliglustat verhoogt.	CYP2D6 trage metaboliseerders (TM). Gecontra-indiceerd bij CYP2D6 intermediaire metaboliseerders (IM) of extensieve metaboliseerders (EM) die een sterke of matige CYP2D6-remmer nemen. Met voorzichtigheid gebruiken bij CYP2D6 IM en EM. Bij CYP2D6 EM met een lichte leverinsufficiëntie moet een dosis eliglustat van 84 mg/dag overwogen worden.
Cinacalcet	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van cinacalcet.	Gebruiken met voorzichtigheid

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van itraconazol kunnen verlagen (bv. rifampicine, rifabutine en fenytoïne).

Geneesmiddelen die de maagsecretie verminderen (bv. maagzuurneutraliserende geneesmiddelen, H2-receptorantagonisten of protonpompremmers) verminderen de absorptie van itraconazol uit Itraconazol Sandoz capsules. Het wordt aanbevolen deze geneesmiddelen met voorzichtigheid te gebruiken bij gelijktijdig gebruik van capsules die itraconazol bevatten.

In geval van gelijktijdige behandeling met een geneesmiddel dat de maagsecretie vermindert, wordt aanbevolen om Itraconazol Sandoz capsules in te nemen met een zure drank (non-diet cola).

Maagzuurneutraliserende geneesmiddelen (bv. aluminiumverbindingen) dienen 1 uur voor of 2 uur na inname van Itraconazol Sandoz capsules te worden toegediend.

Na inname van Itraconazol Sandoz capsules, dient de antischimmelwerking gecontroleerd te worden en de dosis itraconazol verhoogd te worden indien nodig.

Gelijktijdig gebruik van itraconazol met sterke CYP3A4-enzyminductoren kan de blootstelling aan itraconazol en hydroxyitraconazol zodanig verminderen dat de werkzaamheid verminderd kan zijn. Voorbeelden hiervan zijn:

- Antibacteriële stoffen: Isoniazide, rifabutine (zie ook onder "*Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden verhoogd*"), rifampicine.
- Anticonvulsiva: Carbamazepine (zie ook onder "*Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden verhoogd*"), fenobarbital, fenytoïne.
- Antivirale stoffen: Efavirenz, nevirapine.
- Kruidengeneesmiddelen: Hypericum perforatum (Sint-Janskruid).

Daarom wordt de toediening van sterke CYP3A4-enzyminductoren met itraconazol niet aanbevolen. Het wordt aanbevolen het gebruik van dit geneesmiddel te vermijden vanaf 2 weken voor en tijdens behandeling met itraconazol, tenzij de voordelen opwegen tegen het risico van de mogelijk verminderde werkzaamheid van itraconazol. In geval van gelijktijdige toediening wordt aanbevolen de antimycotische werkzaamheid te controleren en de dosis itraconazol zo nodig te verhogen.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van itraconazol kunnen verhogen

Sterke CYP3A4-remmers kunnen de blootstelling aan itraconazol verhogen. Voorbeelden hiervan zijn:

- Antibacteriële stoffen: Ciprofloxacin, claritromycine, erytromycine.
- Antivirale stoffen: Ritonavir-versterkt darunavir, ritonavir-versterkt fosamprenavir, indinavir (zie ook onder "*Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden verhoogd*"), ritonavir (zie ook onder "*Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden verhoogd*") en telaprevir.

Het wordt aanbevolen deze geneesmiddelen met voorzichtigheid te gebruiken in geval van gelijktijdige toediening met itraconazol capsules. Het wordt aanbevolen om patiënten die itraconazol gelijktijdig met sterke CYP3A4-remmers moeten innemen, nauwlettend te controleren op tekenen of symptomen van een verhoogde of verlengde farmacologische werkzaamheid van itraconazol en zo nodig de dosis itraconazol te verlagen. Indien van toepassing wordt aanbevolen de plasmaconcentratie van itraconazol te bepalen.

Bij geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol worden verhoogd, kunnen itraconazol en de belangrijkste metaboliet hydroxyitraconazol het metabolisme remmen van geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, evenals het geneesmiddelentransport door P-glycoproteïne. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van dit geneesmiddel en/of zijn actieve metabolieten als ze samen met itraconazol worden gebruikt. Het effect van itraconazol om de AUC van andere geneesmiddelen te verhogen kan tot 11-voudig worden versterkt, zoals is waargenomen bij gelijktijdige toediening van 200 mg itraconazol per dag en oraal midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat). Deze verhoogde plasmaconcentraties kunnen zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van deze geneesmiddelen versterken of verlengen. Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP3A4 waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, kunnen gecontra-indiceerd zijn bij toediening met itraconazol, omdat de combinatie kan leiden tot ventriculaire tachyarritmieën, waaronder het optreden van torsade de pointes, een mogelijk fatale aritmie. Het volledige remmende effect wordt niet bereikt voordat de steady state van itraconazol is bereikt. Dit kan bij itraconazol capsules ongeveer 15 dagen duren (zie rubriek 5.2). Na het staken van de behandeling dalen de plasmaconcentraties van itraconazol tot bijna ondetecteerbare niveaus binnen 7 tot 14 dagen, afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling. Bij patiënten met levercirrose of patiënten die CYP3A4-remmers krijgen, kan de plasmaconcentratie nog langzamer dalen. Dit is met name van belang bij het instellen van een behandeling met geneesmiddelen waarvan het metabolisme door itraconazol kan worden verstoord.

De geneesmiddelen die een interactie hebben met itraconazol zijn geclassificeerd als gecontra-indiceerd, niet aanbevolen en gebruiken met voorzichtigheid, rekening houdend met de mate van concentratieverhoging en het veiligheidsprofiel van het interagerende geneesmiddel.

Het potentieel voor interacties van de vermelde geneesmiddelen is beoordeeld in de context van farmacokinetische onderzoeken bij mensen met itraconazol en/of farmacokinetische onderzoeken bij mensen met andere sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol) en/of *in-vitro* gegevens.

Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden verhoogd, opgelijst volgens geneesmiddelenklasse en aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met itraconazol:

Geneesmiddelenklasse	Gecontra-indiceerd	Niet aanbevolen	Gebruiken met voorzichtigheid
Alfablokkers		Tamsulosine	
Analgetica		Fentanyl	Alfentanil, buprenorfine intraveneus en sublinguaal, oxycodon, methadon ^c , sufentanil
Anti-aritmica	Disopyramide, dofetilide, dronedarone, kinidine		Digoxine
Antibacteriële stoffen	Telithromycine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverfunctiestoornissen	Rifabutine ^a	Telithromycine
Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmers	Dabigatran, Ticagrelor	Apixaban, rivaroxaban	Coumarines, cilostazol
Anticonvulsiva		Carbamazepine ^a	

Geneesmiddelenklasse	Gecontra-indiceerd	Niet aanbevolen	Gebruiken met voorzichtigheid
Antidiabetica			Repaglinide, saxagliptine
Anthelmintica en antiprotozoa	Halofantrine		Praziquantel
Antihistaminica	Mizolastine, Terfenadine	Ebastine	
Antimigrainemiddelen	Ergo-alkaloïden, zoals dihydro-ergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine, methylegometrine (methylegonovine)	Eletriptan	
Antineoplastische middelen	Irinotecan	Axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedin	Bortezomib, busulfan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilon, ponatinib, trimetrexaat, vinca-alkaloïden
Antipsychotica, anxiolytica en hypnotica	Lurasidon, oraal midazolam, pimozide, quetiapine, sertindol, triazolam		Alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam intraveneus, Perospiron, Risperidon
Antivirale stoffen		Simeprevir	Maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Bètablokkers			Nadolol
Calciumkanaalblokkers	Bepidil, lercanidipine, nisoldipine	Felodipine	Andere dihydropyridines, verapamil

Geneesmiddelenklasse	Gecontra-indiceerd	Niet aanbevolen	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen voor de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen, verschillende geneesmiddelenklassen	Aliskiren, ivabradine, ranolazine	Riociguat	Bosentan
Diuretica	Eplerenon		
Geneesmiddelen voor de behandeling van gastro-intestinale aandoeningen	Cisapride, domperidon		Aprepitant
Immunosuppressiva		Ciclesonide, everolimus, temsirolimus	Budesonide, cyclosporine, dexamethason, fluticason, methylprednisolon, rapamycin (ook bekend als sirolimus), tacrolimus
Lipideverlagende middelen	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin	
Geneesmiddelen voor de behandeling van ademhalingsstoornissen		Salmeterol	
SSRIs, tricyclische en verwante antidepressiva			Reboxetine
Urologische middelen	Darifenacin, fesoterodine, bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of matige tot ernstige leverinsufficiëntie, sildenafil voor de	Tolterodine, vardenafil, bij mannen van 75 jaar en jonger	Fesoterodine, oxybutynine, sildenafil, voor de behandeling van erectiestoornissen, solifenacine, tadalafil

Geneesmiddelenklasse	Gecontra-indiceerd	Niet aanbevolen	Gebruiken met voorzichtigheid
	behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, solifenacine, bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige tot ernstige leverinsufficiëntie, vardenafil, bij mannen ouder dan 75 jaar		
Overige	Colchicine, bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie	Colchicine	Alitretinoïne (orale farmaceutische vorm), cinacalcet, tolvaptan

a Zie ook “Geneesmiddelen die de productconcentratie van itraconazol kunnen verlagen”

b Zie ook “Geneesmiddelen die de productconcentratie van itraconazol kunnen verhogen”

c *Torsade de pointes* is gemeld.

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verlaagd door itraconazol:

Gelijktijdig gebruik van itraconazol met het NSAID meloxicam kan de plasmaconcentratie van meloxicam verlagen. Het wordt aanbevolen meloxicam met voorzichtigheid te gebruiken in geval van gelijktijdige toediening met itraconazol; dit omvat monitoring op een mogelijke afname van de werkzaamheid van meloxicam en indien nodig een dosisaanpassing.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Itraconazol Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, behalve in levensbedreigende gevallen waarbij het mogelijke voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke schade voor de foetus (zie rubriek 4.3).

In dieronderzoek heeft itraconazol reproductietoxiciteit vertoond (zie rubriek 5.3).

Er is beperkte informatie over het gebruik van Itraconazol Sandoz tijdens zwangerschap.

Tijdens post-marketing ervaring, werden gevallen van congenitale afwijkingen gerapporteerd. Deze gevallen betroffen misvormingen van het skelet, genito-urinair kanaal, cardiovasculaire en oftalmologische misvormingen alsook chromosomale en multiple afwijkingen. Er werd geen causaal verband aangetoond met het gebruik van Itraconazol Sandoz.

Epidemiologische gegevens met betrekking tot de blootstelling aan Itraconazol Sandoz gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (meestal in patiënten die een korte-termijn behandeling ontvingen voor vulvovaginale candidosis) toonden geen verhoogd risico aan voor misvormingen ten opzichte van een controlegroep die niet werd blootgesteld aan gekende teratogenen. In een rattenmodel werd aangetoond dat itraconazol de placentabarière passeert.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Itraconazol Sandoz krijgen, dienen maatregelen te nemen voor goede anticonceptie. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het eind van de behandeling met Itraconazol Sandoz.

Borstvoeding

Itraconazol wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Itraconazol Sandoz capsules mogen niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens (mannen/vrouwen).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van duizeligheid, problemen met zien en gehoorverlies (zie rubriek 4.8), die in sommige gevallen kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde ongewenste effecten zijn gemeld in klinische studies met Itraconazol Sandoz en/of ontleend aan spontane meldingen uit de postmarketingfase voor alle formulaties van Itraconazol Sandoz.

In klinische studies met 2104 patiënten behandeld met itraconazol voor de behandeling van dermatomycoses of onychomycosis, waren de meest gemelde bijwerkingen van gastro-intestinale of dermatologische aard, of hadden betrekking tot de lever.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer per orgaanklasse. Binnen elk van deze klasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis, infectie van de bovenste luchtwegen, rhinitis		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie	
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoeligheid*	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties	
Endocriene aandoeningen				Pseudoaldosteronism e
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Hypertriglyceridemie	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn		Hypoesthesie, paresthesie, dysgeusi e	
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie en wazig zicht)	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vorbijgaand of permanent gehoorverlies*, tinnitus	
Hartaandoeningen			Congestief hartfalen*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Dyspneu	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Braken, diarree, constipatie, dyspepsie, flatulentie	Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie	Ernstige levertoxiciteit (inclusief sommige gevallen van fataal acuut leverfalen)*, hyperbilirubinemie	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Urticaria, Huiduitslag, pruritis	Toxische epidermale necrolyse, Stevens- Johnson syndroom, Acute	

Systeem/ orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10,000 tot < 1/1,000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
			gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, alopecia, fotosensitiviteit	
Nier- en urineweg- aandoeningen			Pollakisurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menstruatiestoornisse n	Erectiestoornissen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem	
Onderzoeken			Bloed creatine fosfokinase verhoogd	

*Zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hieronder volgt een lijst van bijwerkingen geassocieerd met itraconazol die zijn gerapporteerd in klinische studies van itraconazol in orale oplossing en intraveneuze itraconazol, met uitzondering van de bijwerking "injectieplaatsontsteking", die specifiek is voor de injectiewijze van toediening.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Granulocytopenie, trombocytopenie</u>
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Anafylactoïde reactie</u>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Hyperglycemie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie</u>
Psychiatrische aandoeningen	<u>Verwardheid</u>
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4), duizeligheid, slaperigheid, tremor</u>
Hartaandoeningen	<u>Hartfalen, linkerventrikelsufficiëntie, tachycardie</u>
Vasculaire aandoeningen	<u>Hypertensie, hypotensie</u>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	<u>Longoedeem, dysfonie, hoest</u>
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Maagdarmsstelselaandoening</u>
Lever- en galaandoeningen	<u>Leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), hepatitis, geelzucht</u>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Huiduitslag erythemateus, hyperhidrose</u>
Spier-, skelet- en bindweefselaandoeningen	<u>Myalgie, artralgie</u>
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Nierinsufficiëntie, urine-incontinentie</u>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Gegeneraliseerd oedeem, oedeem van het gezicht, pijn op de borst, pyrexie, pijn, vermoeidheid, koude rillingen</u>
Onderzoeken	<u>Alanine aminotransferase verhoogd, aspartaat aminotransferase verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, lactaatdehydrogenase in het bloed verhoogd, ureum in het bloed verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, urineanalyse abnormaal</u>

Pediatrische patiënten

Itraconazol capsules

De veiligheid van itraconazol capsules werd geëvalueerd bij 165 pediatrische patiënten met een leeftijd van 1 tot 17 jaar, die deelnamen aan 14 klinische studies (4 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies; 9 open-labelstudies, en 1 studie had een open-labelfase gevolgd door een dubbelblinde fase). Deze patiënten

kregen minstens één dosis itraconazol capsules voor de behandeling van schimmelinfecties en leverden veiligheidsgegevens.

Op basis van de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies waren de vaakst gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten: hoofdpijn (3,0%), braken (3,0%), abdominale pijn (2,4%), diarree (2,4%), afwijkende leverfunctie (1,2%), hypotensie (1,2%), nausea (1,2%) en urticaria (1,2%). De uiting van bijwerkingen bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met die bij volwassenen, maar de incidentie bij pediatrische patiënten is hoger.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er zijn op dit gebied geen gegevens beschikbaar.

Bij een accidentele overdosering wordt een maagspoeling binnen het uur aanbevolen, eventueel begeleid door algemene ondersteunende maatregelen.

Itraconazol kan niet worden geëlimineerd via hemodialyse.

Er bestaat geen specifiek antidotum.

Het is raadzaam om contact op te nemen met een antigifcentrum om vast te stellen wat de laatste aanbevelingen voor de behandeling van een overdosis zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycoticum voor systemisch gebruik, triazol derivaten, ATC code: J02AC02.

Werkingsmechanisme

Het synthetische breed-spectrumantimycoticum Itraconazol Sandoz is een triazolderivaat.

In vitro studies hebben aangetoond dat het de synthese van ergosterol in de celmembraan van schimmels en gisten inhibeert. Vermits ergosterol een vitaal onderdeel is van die celmembranen, resulteert de afremming van de synthese in een antifungisch effect.

Resistentiemechanismen

Azole resistentie treedt schijnbaar traag op en is vaak het resultaat van een aantal genetische mutaties. Mechanismen die werden beschreven zijn overexpressie van ERG11 die het doelenzyme 14 α -demethylase codeert, puntmutaties in ERG11 die leiden tot een verminderde target affiniteit en/of overexpressie van de transporter die resulteert in een verhoogde efflux. Kruisresistentie tussen leden van de azole klasse werden geobserveerd binnen de *Candida spp.* Alhoewel resistentie tot één lid van de klasse niet noodzakelijk resistentie verleent tegen andere azoles. Itraconazol-resistente stammen van *Aspergillus fumigatus* werden gerapporteerd.

Grenswaarden

Met behulp van EUCAST-methoden zijn alleen breekpunten voor itraconazol vastgesteld, die hier worden vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In vitro studies tonen aan dat itraconazol de groei inhibeert van een breed spectrum van voor de mens schadelijke fungi bij concentraties die gewoonlijk liggen tussen $\leq 0,025$ en $0,8 \mu\text{g/ml}$. Deze omvatten:

Dermatofyten (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), gisten (*Candida spp.* inclusief *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* en *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.* inclusief *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Pseudallescheria boydii*; *Talaromyces marneffeii* en verschillende andere gisten en schimmels.

Candida krusei, *Candida glabrata* en *Candida tropicalis* zijn over het algemeen de minst gevoelige *Candida* soorten. Sommige isolaten vertonen duidelijk resistentie tegen itraconazol *in vitro*.

De voornaamste fungus types die niet door itraconazol geïnhibeerd worden zijn *Zygomycetes* (bv. *Rhizopus spp.*; *Rhizomucor spp.*; *Mucor spp.* en *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* en *Scopulariopsis spp.*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Itraconazol Sandoz werden bestudeerd bij gezonde personen, in speciale populaties en bij patiënten, zowel na eenmalige als na veelvuldige toediening. In het algemeen wordt itraconazol goed geabsorbeerd. Piekplasmawaarden worden 2 tot 5 uur na orale toediening bereikt. Itraconazol ondergaat uitgebreide hepatische metabolisatie met veelvuldige metabolieten als gevolg. De voornaamste metaboliet is hydroxy-itraconazol, welke plasmaconcentraties bereikt die tweemaal zo hoog zijn als de onveranderde molecule. De halfwaardetijd van itraconazol bedraagt 17 uur na een enkelvoudige toediening en verhoogt tot 34 tot 42 uur na herhaalde dosering. De farmacokinetiek van itraconazol wordt gekenmerkt door een niet-lineariteit en vertoont bijgevolg een accumulatie in het plasma na herhaalde toediening. Steady-state concentraties worden binnen de 15 dagen bereikt, met C_{max} waarden van 0.5 µg/ml, 1.1 µg/ml en 2.0 µg/ml na orale toediening van respectievelijk 100 mg éénmaal per dag, 200 mg éénmaal per dag en 200 mg tweemaal per dag. Eenmaal dat de behandeling is stopgezet, verlagen de itraconazol plasmawaarden tot een nagenoeg ondetecteerbaar niveau binnen de 7 dagen. De itraconazol klaring vermindert bij hogere dosissen. Dit is te wijten aan het verzadigbaar hepatisch metabolisatiemechanisme. Itraconazol wordt als inactieve metaboliet uitgescheiden in de urine (~35%) en de faeces (~54%).

Absorptie

Itraconazol wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Piekplasmawaarden van het ongewijzigde bestanddeel worden 2 tot 5 uur na orale toediening bereikt. De geobserveerde absolute biologische beschikbaarheid van itraconazol is ongeveer 55%. De orale biologische beschikbaarheid is maximaal indien de capsules onmiddellijk na de maaltijd worden ingenomen.

Distributie

Het grootste deel van itraconazol in het plasma is gebonden aan proteïnen (99.8%), met albumine als voornaamste bindingscomponent (99.6% voor de hydroxy-metaboliet). Itraconazol heeft ook een opvallende affiniteit voor lipiden. Slechts 0.2% van de hoeveelheid itraconazol is vrij aanwezig in het plasma. Itraconazol heeft een hoog distributievolume in het lichaam (>700l) welke wijst op een uitgebreide distributie in de weefsels. De concentraties in de longen, nieren, lever, skelet, maag, milt en spieren waren 2 tot 3 maal hoger dan de overeenkomstige concentratie in het plasma. De hersen-plasma ratio is ongeveer 1. De opname in gekeratiniseerde weefsels, voornamelijk de huid ligt tot 4 maal hoger dan in plasma.

Biotransformatie

Itraconazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever tot een groot aantal metabolieten. De voornaamste metaboliet is hydroxy-itraconazol welke *in vitro* een vergelijkbare antifungale werking bezit dan itraconazol. De plasma concentraties van deze hydroxymetaboliet liggen tweemaal zo hoog als de itraconazol waarden. Zoals in de *in vitro* studies werd aangetoond, is CYP3A4 het voornaamste enzym dat tussenkomt in de metabolisatie van itraconazol.

Eliminatie

Itraconazol wordt als inactieve metaboliet uitgescheiden voor 35% in de urine binnen de week en voor 54% via de faeces. Slechts minder dan 0.03% wordt ongewijzigd renaal geëxcreteerd, waar de faecale excretie van het ongewijzigd geneesmiddel varieert tussen 3-18% van de dosis.

Aangezien re-distributie van itraconazol uit de gekeratiniseerde weefsels verwaarloosbaar lijkt, kan worden verondersteld dat itraconazol uit deze weefsels wordt geëlimineerd via epidermale regeneratie. Hoewel itraconazol binnen 7 dagen na het einde van de behandeling niet meer in het plasma kan worden

gedetecteerd, worden therapeutische niveaus in de huid nog 2-4 weken behouden na een behandelingsperiode van 4 weken. Itraconazolniveaus kunnen al binnen 1 week na het begin van de behandeling worden gedetecteerd in de nagels; na het einde van een behandelingsperiode van 3 maanden zijn therapeutische niveaus nog minstens 6 maanden detecteerbaar in de nagels.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Itraconazol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Een enkele orale dosis (100 mg capsule) werd toegediend aan 12 patiënten met levercirrose en 6 gezonde personen; C_{max} , AUC en eindhalfwaardetijd van itraconazol werden gemeten en vergeleken tussen de groepen. De gemiddelde C_{max} was significant verminderd (met 47%) bij patiënten met cirrose. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd was verlengd in vergelijking tot personen zonder leverinsufficiëntie (37 tov 16 uur respectievelijk). Totale blootstelling aan itraconazol, gebaseerd op de AUC was vergelijkbaar bij cirrotische patiënten en gezonde personen. Er zijn geen gegevens bekend bij cirrotische personen bij een lange-termijn behandeling met itraconazol (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er zijn nagenoeg geen gegevens bekend over het gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Toediening van itraconazol aan deze patiënten dient met de nodige voorzorg te gebeuren.

Pediatrische patiënten

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van itraconazol bij kinderen en adolescenten. Klinische farmacokinetische studies bij kinderen en adolescenten met een leeftijd van 5 maanden tot 17 jaar werden uitgevoerd met itraconazol capsules, orale oplossing en intraveneuze formulering. De individuele dosering van de capsules en orale oplossing varieerden tussen 1,5 en 12,5 mg/kg lichaamsgewicht /dag, eenmaal of tweemaal per dag toegediend. De intraveneuze formulering werd ofwel als eenmalig infuus van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht gegeven, ofwel als eenmaal- of tweemaaldaags infuus van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht. Met dezelfde dagdosis gaf de tweemaaldaagse dosering in vergelijking met de eenmaaldaagse dosering, piek- en dalconcentraties die vergelijkbaar waren met die bij eenmaaldaagse dosering bij volwassenen. Er werd geen significant leeftijdsafhankelijk effect gezien in de AUC en de totale lichaamsklaring van itraconazol, terwijl er zwakke associaties waren tussen de leeftijd en het distributievolume, de C_{max} en de terminale eliminatiesnelheid van itraconazol. De schijnbare itraconazol klaring en het distributievolume lijken afhankelijk te zijn van het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Itraconazol

Itraconazol is geen primair carcinogeen bij ratten tot 13 mg/kg/dag (bij mannetjes) en tot 52 mg/kg/dag (bij vrouwtjes), of bij muizen tot 80 mg/kg/dag (éénmaal de maximale aanbevolen menselijke dosis (Maximum Recommended Human Dose – MRHD), gebaseerd op mg/m²/dag).

Niet-klinische gegevens van itraconazol gaven geen aanwijzingen voor genotoxiciteit, primaire carcinogeniteit of verminderde vruchtbaarheid. Bij hoge doseringen, van 40 en 80 mg/kg/dag bij ratten (1- en 2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²), werden effecten gezien in de bijnierschors, de lever en het mononucleaire fagocytenstelsel, maar deze lijken weinig relevant voor het voorgestelde klinische gebruik. Itraconazol bleek, bij hoge doseringen, een dosisgerelateerde verhoging van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniteit te veroorzaken bij ratten en muizen. Na chronische toediening van itraconazol werd een algemene lagere botmineraaldichtheid gezien bij juveniele honden (er werd geen toxiciteit waargenomen tot 20 mg/kg (2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²) en een verminderde activiteit van de beenplaat, dunner worden van de zona compacta van de grote botten en een verhoogde breekbaarheid van de botten bij ratten.

Itraconazol werd onderworpen aan een aantal standaard preklinische veiligheidstests.

Acute toxiciteitsonderzoeken bij muizen, ratten, cavia's en honden wijzen op een hoge veiligheidsmarge. Onderzoek naar toxiciteit bij ratten en honden na langdurig gebruik toonde aan op welke verschillende organen of weefsels itraconazol voornamelijk een toxisch effect heeft:

Bijnierschors, lever en mononucleair fagocytenstelsel; er traden ook vetstofwisselingsstoornissen op, die verschenen in de vorm van xanthoomcellen in verschillende organen. Na hoge dosering vertoonde de bijnierschors histologisch reversibele zwelling met cellulaire hypertrofie van de *zona reticularis* en de

fasciculata, wat soms gepaard ging met verdunning van de *zona glomerulosa*. Omkeerbare veranderingen in de lever werden vastgesteld bij hoge doses. Er werden kleine veranderingen waargenomen in de sinusoïdale cellen en in hepatocyttaire vacuolatie, waarbij de laatste wijst op een cellulaire dysfunctie, maar zonder zichtbare hepatitis of hepatocellulaire necrose. Histologische veranderingen van het mononucleaire fagocytensysteem werden voornamelijk gekenmerkt door macrofagen met verhoogde hoeveelheden eiwitachtig materiaal in verschillende parenchymale weefsels.

Er zijn geen aanwijzingen voor een mutageen potentieel voor itraconazol. Er werden geen primaire carcinogene effecten waargenomen bij muizen en vrouwelijke ratten. Bij mannelijke ratten was er een verhoogde incidentie van wekedelensarcoom, die kan worden toegeschreven aan de toename van niet-neoplastische, chronische ontstekingsreacties van het bindweefsel als gevolg van verhoogde cholesterolspiegels en cholesterolafzettingen in het bindweefsel. De totale tumorincidentie bij de behandelde ratten was vergelijkbaar met de controlegroep.

Er was geen bewijs voor een primaire invloed op de vruchtbaarheid tijdens de behandeling met itraconazol. Er werd vastgesteld dat itraconazol in hoge doses een dosisafhankelijke toename van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniciteit veroorzaakt bij ratten en muizen. Bij ratten werd de teratogeniciteit voornamelijk gezien in de vorm van skeletmisvormingen; bij muizen in de vorm van encefalocelen en macroglossie. Bij konijnen (dosis: tot 80 mg/kg) werden geen vergelijkbare effecten waargenomen. Bij de evaluatie van de peri- en postnatale ontwikkeling waren er geen effecten, met uitzondering van een lichte gewichtsvermindering bij de kleintjes in de 80 mg/kg groep, als gevolg van de lagere voedselinname en gewichtstoename van de moederdieren. Misvormingen traden niet op.

Na langdurige toediening van itraconazol bij jonge honden werd een lager botmineraalgehalte waargenomen.

In drie toxicologische onderzoeken bij ratten veroorzaakte itraconazol schade aan het bot. Deze schade omvatte verminderde botplaatactiviteit, verdunning van de *zona compacta* van de grote botten en verhoogde botfragiliteit.

Reproductietoxicologie

Er werd vastgesteld dat itraconazol bij ratten vanaf 40 mg/kg/dag en bij muizen vanaf 80 mg/kg/dag (elk 1 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens op basis van mg/m²/dag) een dosisafhankelijke toename in maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniciteit veroorzaakt. Bij ratten werd de teratogeniciteit voornamelijk gezien in de vorm van skeletmisvormingen, bij muizen in de vorm van encefalocelen en macroglossie. Bij konijnen werden tot een dosis van 80 mg/kg/dag (4 keer de MRHD in mg/m²/dag) geen teratogene effecten vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose granulaat
Poloxamer 188
Gemiconiseerd Poloxamer 188
Hypermellose

Omhulsel capsule:

Indigokarmijn (E132) (bevat natrium)
Quinoline geel (E104) (bevat natrium)
Titaandioxide (E171)
Water
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisterverpakking met 4, 15, 28 en 60 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE299914

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2007

Datum van laatste verlenging: 17 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 11/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025