

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazole EG 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg itraconazol.

Hulpstof met bekend effect: Elke harde capsule bevat 195 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Rode opake harde gelatine capsule

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Itraconazole EG is aangewezen voor 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, paracoccidioïdomycosis, 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 1 maand zijn af te raden, omdat daarover nog niet voldoende gegevens bekend zijn. Het is wel essentieel dat Itraconazole EG 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 geneesmiddelvrij interval van 3 weken. Twee pulsen zijn aangewezen bij schimmelinfecties ter hoogte van de vingernagels, drie pulsen bij infectie t.h.v de teennagels. Klinische respons wordt duidelijk wanneer, na stopzetting van de behandeling, de nagel aangroeit.

TABEL PULS

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

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

- Systemische mycosen:

Indicatie	Dosis	Gemiddelde behandelingsduur	Opmerkingen
Aspergillosis	200 mg 1x per dag	2- 5 maanden	Verhoog de dosis tot 200 mg, 2 x per dag in geval van invasieve of uitgebreide infectie
Candidiasis	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
Cryptococcosis (uitz. c. meningitis)	200 mg 1 x per dag	2 maanden – 1 jaar	
Cryptococcosis meningitis	200 mg 2 x per dag	2 maanden – 1 jaar	
Histoplasmosis	200 mg 1 à 2 x per dag	8 maanden	
Sporotrichosis	100 mg 1 x per dag	3 maanden	
Paracoccidioidomycosis	100 mg 1 x per dag	6 maanden	
Chromomycosis	100 à 200 mg 1 x per dag	6 maanden	
Blastomycosis	100 mg, 1 x per dag 200 mg, 2 x per dag	6 maanden	
infecties met <i>Penicillium marneffii</i>	200 mg 2 x per dag		
Onderhoudsbehandeling bij AIDS-patiënten	200 mg 1 x per dag		Verminderde absorptie bij AIDS-patiënten en
Profylaxis bij neutropenie	200 mg 1 x per dag		patiënten met neutropenie kan leiden tot lage itraconazole spiegelverhoogd worden tot 200 mg 2 x per dag.
<i>Pediatrische patiënten:</i>			In dergelijke gevallen is

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 (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Klinische gegevens over het gebruik van itraconazol capsules, hard bij oudere patiënten zijn beperkt. Het wordt aangeraden itraconazol capsules, hard alleen te gebruiken bij deze patiënten als vastgesteld is dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de potentiële risico's. In het algemeen wordt aanbevolen bijzondere aandacht te besteden aan de dosiskeuze bij een oudere patiënt, waarbij rekening wordt gehouden met de hogere frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en met een gelijktijdige aandoening of andere medicamenteuze therapie (zie rubriek 4.4).

Personen met leverinsufficiëntie:

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van oraal 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. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie. Toediening aan deze patiëntengroep dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren en een aanpassing van de dosis of overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

Bij het behandelen van patiënten met ernstige schimmelinfecties of bij het toedienen van Itraconazole EG als schimmel profylaxe aan patiënten met abnormale gastro-intestinale motiliteit, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gemonitord en moet, waar passend, therapeutische monitoring van het geneesmiddel worden overwogen daar waar beschikbaar.

Wijze van toediening

Itraconazole EG harde capsules moeten oraal direct na een volledige maaltijd worden ingenomen.

De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt.

Bij patiënten met een verminderde zuurtegraad van de maag, ofwel door ziekte (bijv. patiënten met achloorhydrie) ofwel door gelijktijdige medicatie (bijv. patiënten die geneesmiddelen innemen die de zuurtegraad van de maag verminderen), wordt geadviseerd om Itraconazole EG capsules met een zure drank (pH lager dan 3,0) in te nemen (zoals non-diet cola) (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Itraconazole EG harde capsules mogen 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).
- Itraconazole EG 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 Itraconazole EG gebruiken, dienen adequate contraceptieve maatregelen te treffen tot aan de menstruatieperiode na het beëindigen van de Itraconazole EG-behandeling.
- Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten is gecontra-indiceerd bij het gebruik van Itraconazole EG harde capsules (zie rubriek 4.4 en 4.5). Daartoe behoren:

Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylegometrine)		
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		
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	Dronedaron	Nisoldipine
Bepidil	Eplerenon	Kinidine
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine
Dofetilide	Lercanidipine	Sildenafil (pulmonale hypertensie)
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
Lipidemodificerende middelen		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptica; Psycholeptica (bijv.. 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 een aantal CYP3A4-substraten is gecontraïndiceerd bij het gebruik van Itraconazole EG capsules, hard. Verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen, veroorzaakt door gelijktijdige toediening van itraconazol, kunnen zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen zodanig versterken of verlengen dat een mogelijk ernstige situatie kan optreden. Verhoogde plasmaconcentraties van bepaalde geneesmiddelen kunnen bijvoorbeeld leiden tot QT-verlenging en tot ventriculaire tachy-aritmieën, waaronder optreden van torsade de pointes, een mogelijk fatale aritmie (specifieke voorbeelden worden opgelijst in rubriek 4.5).

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 Itraconazole EG voor te schrijven aan patiënten met een overgevoeligheid aan andere azoles.

Effecten op het hart

In een studie met itraconazol IV bij gezonde vrijwilligers werd een tijdelijke, asymptomatische vermindering van de ejectiefractie van het linkerventrikel 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.

Itraconazole EG 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 zijn hartaandoeningen, zoals ischemische en valvulaire aandoeningen, significante pulmonaire aandoeningen, zoals chronisch obstructieve pulmonaire aandoening, en nierfalen en andere oedematische stoornissen. 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 Itraconazole EG 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 Itraconazole EG. 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 Itraconazole EG. 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.

Verminderde leverfunctie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar over het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een afgenomen leverfunctie. Men dient voorzichtig te zijn bij toediening van dit geneesmiddel aan deze patiëntenpopulatie. Aanbevolen wordt om patiënten met een afgenomen leverfunctie die itraconazol gebruiken, zorgvuldig te monitoren. Als men beslist om een therapie in te stellen met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, wordt aanbevolen rekening te houden met de verlengde eliminatiehalfwaardetijd van itraconazol, waargenomen in de studie met eenmalige orale toediening van itraconazol capsules, hard bij patiënten met cirrose (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met verhoogde of abnormale leverenzymwaarden of een actieve leveraandoening, of bij patiënten die een levertoxiciteit hebben doorgemaakt door het gebruik van andere geneesmiddelen, wordt behandeling met Itraconazole EG ten stelligste afgeraden, tenzij er een ernstige of levensbedreigende situatie is waarbij het mogelijk voordeel opweegt tegen het risico. Het wordt aangeraden de leverfunctie regelmatig te controleren bij patiënten die itraconazol gebruiken en reeds bestaande leverfunctieafwijkingen hebben of die een levertoxiciteit hebben doorgemaakt bij gebruik van andere geneesmiddelen.

Verminderde zuurtegraad van de maag

De absorptie van itraconazol uit Itraconazole EG is verminderd als de zuurtegraad van de maag is verlaagd. Bij patiënten met een verminderde zuurtegraad van de maag, ofwel door ziekte (bijv. patiënten met achloorhydrie) ofwel door gelijktijdige medicatie (bijv. patiënten die geneesmiddelen innemen die de zuurtegraad van de maag verminderen), wordt geadviseerd om Itraconazole EG met een zure drank in te nemen (zoals non-diet cola). De antimycotische activiteit moet gemonitord worden en de dosis van itraconazol moet worden verhoogd als dat noodzakelijk wordt geacht (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Aangezien de gegevens over het gebruik van Itraconazole EG bij kinderen beperkt zijn, mag Itraconazole EG 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 Itraconazole EG bij oudere patiënten. Itraconazole EG capsules, hard dienen niet bij oudere patiënten te worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aanbevolen bijzondere aandacht te besteden aan de dosiskeuze bij een oudere patiënt, waarbij rekening wordt gehouden met de hogere frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en met een gelijktijdige aandoening of andere medicamenteuze therapie (zie rubriek 4.4)

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens omtrent het gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Toediening van Itraconazole EG bij deze patiënten dient met voorzorg te gebeuren (zie rubriek 5.2). 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 Itraconazole EG bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er werd een grote interindividuele variatie in de plasmaconcentratie waargenomen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie. Toediening van Itraconazole EG dient dan ook met voorzorg te gebeuren en een aanpassing van de dosis of overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid. Itraconazole EG is niet dialyseerbaar. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol kan lager zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Gehoorverlies

Tijdelijk of permanent gehoorverlies werd gerapporteerd bij patiënten die itraconazol nemen. Verschillende van deze meldingen bevatten een gelijktijdige toediening met kinidine welke gecontra-indiceerd 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 (b.v. neutropenie, AIDS of getransplanteerde patiënten) kan de orale biologische beschikbaarheid van Itraconazole EG verlaagd zijn.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties

Door de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) zijn Itraconazole EG harde capsules niet aangewezen voor de behandeling van patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties.

AIDS-patiënten

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

Cystische fibrose

Door een hoge variabiliteit tussen de patiënten onderling bereikten de itraconazolconcentraties niet altijd de therapeutische drempel bij de proefpersonen met cystische fibrose. Wanneer een patiënt met cystische fibrose niet reageert op Itraconazole EG, moet daarom worden overwogen om over te schakelen op een alternatieve antischimmelbehandeling.

Neuropathie

Indien een neuropathie optreedt die aan Itraconazole EG te wijten zou kunnen zijn, moet de behandeling worden gestopt.

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 gecontra-indiceerd zijn, die niet worden aangeraden of die met voorzichtigheid gebruikt moeten worden in combinatie met itraconazol, zie rubriek 4.3 en 4.5.

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

Bij het behandelen van patiënten met ernstige schimmelinfecties of bij het toedienen van Itraconazole EG capsules, hard als schimmel profylaxe aan patiënten met abnormale gastro-intestinale motiliteit, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gemonitord en moet waar passend therapeutische monitoring van het geneesmiddel worden overwogen daar waar beschikbaar

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sucrose (195 mg per capsule): patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase/isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 en, 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 met itraconazol, rekening houdende met de mate van de concentratietoename en het veiligheidsprofiel van het interagerende geneesmiddel (zie ook 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 (bijv. 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 gekarakteriseerd 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 q.d. (eenmaal daags)	Itraconazol AUC ↓	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg q.d.	Itraconazol C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niet aangeraden
Ciprofloxacine p.o. 500 mg b.i.d. (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 b.i.d.	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 q.d.	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 q.d.	Itraconazol C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niet aangeraden
Cobicistat, darunavir (<i>geboost</i>), elvitegravir (<i>geboost</i> met ritonavir), fosamprenavir (<i>geboost</i>)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties	Gebruiken met voorzichtigheid

met ritonavir), ritonavir, saquinavir (<i>geboost</i> met ritonavir)	van itraconazol verhogen.	
Indinavir p.o. 800 mg t.i.d. (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-, magnesiumof natriumbicarbonaat), H ₂ - receptorantagonisten (bijv. Cimetidine, ranitidine), protonpompremmers (bijv. Lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg b.i.d.	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 Klinisch commentaar (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methyleergometrine)	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%,	Gebruiken met voorzichtigheid

	AUC ↑ 2,4-voudig	
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 q.d.	Rifabutineconcentratie ↑ (mate niet bekend)	Niet aangeraden
Clarithromycine p.o. 500 mg b.i.d.	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 deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol	Gecontra-indiceerd

	waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan.	
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab-emtansine, vinca-alkaloïden(bijv. 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
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-voudig	Niet aangeraden
Alitretinoïne (oraal), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Busulfan 1 mg/kg om de 6 u	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antitrombotica		
Dabigatran, ticagrelor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cilostazol, coumarinen (bijv. 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, tenofovirafenamidofumaraat (TAF), tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cobicistat, elvitegravir (<i>geboost</i>)	Hoewel niet rechtstreeks	Gebruiken met voorzichtigheid

met ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	
Indinavir p.o. 800 mg t.i.d.	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica)		
Bepriidil, disopyramide, dofetilide, dronedaron, eplerenon, 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 (bijv. 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 metaboliet 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 INH 1 mg b.i.d.	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	Gebruiken met voorzichtigheid

	waarschijnlijk de concentraties van nasaal toegediende fluticason.	
Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes		
Repaglinide 0,25 mg	Repaglinide C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Gebruiken met voorzichtigheid
Saxagliptine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van saxagliptine.	Gebruiken met 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		
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 q.d.	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 (bijv. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon, pimozone, 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, venlafaxine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: Andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg b.i.d.	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, diénogest, 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 metabolieten, 5-hydroxymethyltolterodine.	Matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Lichte nier- of leverinsufficiëntie: gelijktijdig 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 verwacht dat itraconazol de concentraties van eliglustat verhoogt.	Gecontra-indiceerd bij 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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Itraconazole EG 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 Itraconazole EG 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 Itraconazole EG.

Epidemiologische gegevens met betrekking tot de blootstelling aan Itraconazole EG 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.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Itraconazole EG 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 Itraconazole EG.

Borstvoeding

Itraconazol wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij vrouwen die borstvoeding geven, moeten de mogelijke voordelen van Itraconazole EG worden afgewogen tegen het mogelijke risico. In geval van twijfel mag de patiënte geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens (mannen/vrouwen). Resultaten van dieronderzoek duiden niet op beïnvloeding van fertiliteit (zie rubriek 5.3).

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen met itraconazol capsules, hard vastgesteld in klinische studies en/of uit spontane meldingen, waren hoofdpijn, abdominale pijn en nausea. De meest ernstige bijwerkingen waren ernstige allergische reacties, hartfalen/congestief hartfalen/longoedeem, pancreatitis, ernstige levertoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen) en ernstige huidreacties. Raadpleeg de paragraaf Tabel met bijwerkingen voor de frequenties en voor andere waargenomen bijwerkingen. Raadpleeg rubriek 4.4 voor aanvullende informatie over andere ernstige effecten.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen in de onderstaande tabel zijn ontleend aan klinische studies met itraconazol capsules, hard met 8499 patiënten voor de behandeling van dermatomycoses of onychomycosis, en uit spontane meldingen.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie		
	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis, bovenste luchtweginfectie, rhinits	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid*	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypertriglyceridemie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Tremor, paresthesie, hypoesthesie, dysgeusie
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen (waaronder diplopie en wazig zien)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tijdelijk of blijvend gehoorverlies*, tinnitus
Hartaandoeningen			Congestief hartfalen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Braken, diarree, constipatie, dyspepsie, smaakstoornissen, flatulentie	Pancreatitis
Lever-en galaandoeningen		Leverfunctie afwijkend	Ernstige hepatotoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen)*, hyperbilirubinemie
Huid-en onderhuidaandoeningen		Urticaria, rash, pruritis	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, gegeneraliseerd

			pustuleus exantheem acuut, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, alopecia, fotosensitiviteit
Nier- en urinewegaandoeningen			Pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menstruatiestoornissen	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem
Onderzoeken			Bloed creatinefosfokinase verhoogd

*Zie rubriek 4.4

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Hieronder staat een lijst met aanvullende bijwerkingen geassocieerd met itraconazol, die zijn gemeld in klinische studies met itraconazol drank en/of itraconazol IV, met uitzondering van de bijwerkingsterm 'injectieplaatsontsteking', wat specifiek is voor de injectievorm.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: granulocytopenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen: anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: hyperglykemie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie Psychische stoornissen: verwarde toestand

Zenuwstelselaandoeningen: perifere neuropathie*, duizeligheid, somnolentie

Hartaandoeningen: hartfalen, falen linkerventrikel, tachycardie

Bloedvataandoeningen: hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: longoedeem, dysfonie, hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen: maagdarmstelselaandoening

Lever- en galaandoeningen: leverfalen*, hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen: rash erythemateus, hyperhidrose

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: myalgie, artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen: nierfunctie verminderd, urine-incontinentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: gegeneraliseerd oedeem, gezichtsoedeem, borstkaspijn, pyrexie, pijn, vermoeidheid, koude rillingen

Onderzoeken: alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloed alkaline fosfatase verhoogd, bloed lactaat dehydrogenase verhoogd, bloed ureum verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, urineanalyse abnormaal

Pediatrische patiënten

De veiligheid van itraconazol capsules, hard werd geëvalueerd bij 165 pediatrie 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, hard voor de behandeling van schimmelinfecties en leverden veiligheidsgegevens. Op basis van de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies waren de vaak gemelde bijwerkingen bij pediatrie patiënten hoofdpijn (3,0%), braken (3,0%), abdominale pijn (2,4%), diarree (2,4%), leverfunctie afwijkend (1,2%), hypotensie (1,2%), nausea (1,2%) en urticaria (1,2%). In het algemeen is de aard van de bijwerkingen bij pediatrie patiënten dezelfde als die waargenomen bij volwassen personen, maar is de incidentie hoger bij pediatrie patiënten.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

In het algemeen waren de bijwerkingen die werden gemeld bij overdosering consistent met die gemeld bij normaal gebruik van itraconazol (zie rubriek 4.8).

Behandeling

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

Itraconazol kan niet worden geëlimineerd door 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, triazolderivaten
ATC-code: J02AC02

Werkingsmechanisme

Het synthetische breed-spectrumantimycoticum Itraconazole EG is een triazool derivaat. *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.

PK/PD verhouding

De PK/PD verhouding van itraconazol, en voor triazolen in het algemeen, is onvoldoende begrepen.

Grenswaarden

In vitro studies tonen aan dat itraconazol de groei inhibeert van een breed spectrum van voor de mens schadelijke fungi bij concentraties van gewoonlijk ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, waaronder: *Candida* spp. (waaronder *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* en *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., waaronder *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii* en *Trichosporon* spp. Er werd ook in vitro activiteit aangetoond van itraconazol tegen *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporium* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp en verschillende andere gisten en schimmels.

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

EUCAST grenswaarden voor itraconazol werden bepaald voor *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* en *A. terreus*, en zijn de volgende: gevoelig ≤ 1 mg/l, resistent > 2 mg/l

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

EUCAST grenswaarden voor *Candida* spp. zijn gebaseerd op farmacokinetische gegevens, microbiologische gegevens en klinische ervaring:

C. albicans S $\leq 0,06$, R $> 0,06$ mg/l

C. dubliniensis S $\leq 0,06$, R $> 0,06$ mg/l

C. lusitaniae S $\leq 0,125$, R $> 0,125$ mg/l

C. tropicalis S $\leq 0,125$, R $> 0,125$ mg/l

C. parapsilosis S $\leq 0,125$, R $> 0,125$ mg/l

S = gevoelig, R = resistent

C. glabrata, *C. guilliermondii*, *C. krusei* and *S. cerevisiae* vertonen hogere MIC's (*Minimum inhibitory Concentration*). Er zijn onvoldoende klinische gegevens om aan te geven of deze soorten al dan niet een goed doelwit zijn voor itraconazol. Daarom heeft EUCAST zich onthouden van het vaststellen van grenswaarden voor deze soorten.

Resistentiemechanisme(n)

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.

Pediatrische patiënten

De tolerantie en veiligheid van itraconazol (orale oplossing) werd onderzocht bij de profylaxe van schimmelinfecties bij 103 pediatrische patiënten met neutropenie van 0 tot 14 jaar (mediaan 5 jaar) in

een open-label ongecontroleerde fase III klinische studie. De meeste patiënten (78%) ondergingen een allogene beenmergtransplantatie voor hematologische kwaadaardige aandoeningen. Alle patiënten kregen per dag 5 mg itraconazol orale oplossing per kg over een of meerdere innamen.

Door de opzet van de studie kon geen formele conclusie met betrekking tot de werkzaamheid worden afgeleid. De meest voorkomende bijwerkingen die zonder twijfel of mogelijk gerelateerd waren aan itraconazol waren: braken, abnormale leverfunctie en buikpijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Itraconazole EG 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 16 tot 28 uur na een enkelvoudige toediening en verhoogt tot 34 à 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 tot 14 dagen, afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling. De totale gemiddelde plasmaklaring van itraconazol na intraveneuze toediening bedraagt 278 ml/min. 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.

De absorptie van itraconazol capsules, hard is verminderd bij personen met een verminderde zuurtegraad van de maag, zoals personen die geneesmiddelen nemen die bekend staan als zuursecretie remmers (bijv. H₂-receptorantagonisten, protonpompinhibitoren) of personen met achloorhydrie veroorzaakt door bepaalde ziektes (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Absorptie van itraconazol in nuchtere toestand bij deze personen is verhoogd als itraconazol capsules, hard worden toegediend met een zure drank (pH lager dan 3,0) (zoals non-diet cola). Als itraconazol capsules, hard in een nuchtere toestand met een non-diet cola werden ingenomen in een enkele dosis van 200 mg na voorbehandeling met ranitidine (een H₂-receptorantagonist), was de absorptie van itraconazol vergelijkbaar met die waargenomen als itraconazol capsules, hard alleen werden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Bij toediening van dezelfde dosis van het geneesmiddel is de blootstelling aan itraconazol lager bij de capsule-formulering dan bij de drank.

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 opname in gekeratiniseerde weefsels, voornamelijk de huid ligt tot 4 maal hoger dan in plasma. Concentraties in

het cerebrospinaal vocht zijn veel lager dan in plasma, maar werkzaamheid is aangetoond tegen infecties in het cerebrospinaal vocht.

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 zoals 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 enzyme 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. De renale excretie van itraconazol en hydroxy-itraconazol bedraagt minder dan 1% van de intraveneuze dosis. Op basis van een orale radio-actief gelabelde dosis varieert de fecale excretie van itraconazol tussen de 3 tot 18% van de dosis. Daar re-distributie uit de gekeratiniseerde weefsels verwaarloosbaar is, wordt de eliminatie van itraconazol uit deze weefsels toegeschreven aan de epidermale regeneratie. In tegenstelling tot het plasma, blijft de concentratie in de huid 2 tot 4 weken behouden na stopzetting van een 4 weken durende behandeling. In de keratine van de nagels (waar itraconazol na 1 week behandeling kan gedetecteerd worden) blijft de itraconazol concentratie gedurende minstens 6 maanden behouden na stopzetting van een 3 maanden durende behandeling.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Itraconazol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Een enkele orale dosis (100 mg capsule) werd toegediend aan 12 patiënten met levercirrhose 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 cirrhose. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd was verlengd in vergelijking tot personen zonder leverinsufficiëntie (37 ± 17 versus 16 ± 5 uur respectievelijk). Totale blootstelling aan itraconazol, gebaseerd op de AUC was vergelijkbaar bij cirrhotische patiënten en gezonde personen. Er zijn geen gegevens bekend bij cirrhotische 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.

Een farmacokinetische studie, met een eenmalige dosis itraconazol van 200 mg (vier 50-mg capsules) werd uitgevoerd bij drie groepen patiënten met een verminderde nierfunctie (uremie: n=7; hemodialyse: n=7; en continue ambulante peritoneale dialyse: n=5). Bij uremische personen met een gemiddelde creatinineklaring van $13 \text{ ml/min.} \times 1,73 \text{ m}^2$, was de blootstelling, gebaseerd op AUC, licht verminderd in vergelijking met parameters bij de normale populatie. Deze studie liet geen significant effect zien van hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse op de farmacokinetiek van itraconazol (T_{max} , C_{max} , en AUC_{0-8h}). Plasmaconcentratie-versus-tijd profielen lieten een grote interpersoonlijke variatie zien in al deze drie groepen.

a een eenmalige intraveneuze dosis waren de terminale halfwaardetijden van itraconazol bij patiënten met milde (in deze studie gedefinieerd als creatinineklaring 50-79 ml/min), matige (in deze studie gedefinieerd als creatinineklaring 20-49 ml/min) en ernstige (in deze studie gedefinieerd als creatinineklaring <20 ml/min) verminderde nierfunctie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen (spreiding van gemiddelden 42-49 uur bij patiënten met verminderde nierfunctie versus 48 uur bij gezonde proefpersonen). De totale blootstelling aan itraconazol, gebaseerd op AUC, was verlaagd bij patiënten met matige en ernstige verminderde nierfunctie met respectievelijk ongeveer 30% en 40%, in vergelijking met personen met een normale nierfunctie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het langdurig gebruik van itraconazol bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dialyse heeft geen effect op de halfwaardetijd of klaring van itraconazol of hydroxy-itraconazol (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

Patiënten met cystische fibrose

Bij patiënten met cystische fibrose werd een hoge variabiliteit in itraconazolconcentraties tussen de patiënten waargenomen met een steady state dosering van itraconazol drank van 2,5 mg/kg tweemaal daags. Bovendien waren de plasmaconcentraties bij patiënten van 16 jaar of jonger lager dan bij patiënten ouder dan 16 jaar. Als een patiënt niet reageert op Itraconazole EG capsules, hard, moet worden overwogen om over te schakelen op een alternatieve therapie.

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Itraconazol

Studies naar acute orale toxiciteit met itraconazol bij muizen, ratten, cavia's en honden wijzen op een ruime veiligheidsmarge (3- tot 16-voudige van de maximale aanbevolen menselijke dosis (Maximum Recommended Human Dose – MRHD), gebaseerd op mg/m²).

Itraconazol is geen primair carcinogeen bij ratten en muizen tot respectievelijk 20 en 80 mg/kg.

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 fagocytensysteem, 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.

Reproductietoxicologie

Er werd gevonden dat itraconazol een dosisafhankelijke stijging in maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniteit veroorzaakte bij ratten en muizen bij doses van 40, 80 en 160 mg/kg (0,5-, 1- en 4-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²). Bij ratten bestond de teratogeniteit uit ernstige skeletafwijkingen; bij muizen bestond dit uit encefalocele en macroglossie. Er werden geen teratogene effecten gevonden bij konijnen tot een dosis van 80 mg/kg (4-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Hypromellose (E464)
Sorbitansteeraat
Colloïdaal waterhoudend silicium
Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC/PVDC-blisterverpakkingen met 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60, 84 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE283254

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/05/2006

Datum van laatste verlenging: 13/09/2013

10 DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2022

Datum van herziening van de tekst: 08/2022