

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazole Viatris 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Itraconazole Viatris bevat 100 mg itraconazol per capsule.
Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 195 mg sucrose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De capsules zijn rood gekleurd en bevatten 100 mg itraconazol in de vorm van pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Itraconazole Viatris is aangewezen bij de behandeling van volgende mycotische infecties:

- Vulvovaginale candidose, pityriasis versicolor, dermatomycosen, mycotische keratitis, orale candidose en onychomycose.
- Systemische aspergillosis en candidose, cryptococcosis (inclusief *Cryptococcus meningitis*), histoplasmosis, sporotrichosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis en penicilliosis.
- Onderhoudstherapie bij aidspatiënten 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. Omdat de eliminatie van Itraconazole Viatris uit de huid trager verloopt dan uit het plasma, zal het optimale klinische en mycologische effect 7 tot 15 dagen na het stopzetten van de behandeling bereikt worden. Behandelingen die langer duren dan één maand, zijn af te raden, omdat daarover nog niet voldoende gegevens bekend zijn. Het is wel essentieel dat Itraconazole Viatris 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 infectie	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9
Teennagels met of zonder aantasting van vingernagels	puls 1	Itraconazole Viatris vrije week			puls 2	Itraconazole Viatris vrije week			puls 3
Alleen vingernagels	puls 1	Itraconazole Viatris vrije week			puls 2				

De eliminatie van Itraconazole Viatris 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
Aspergillosis	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.
Candidose	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	100mg 1 x per dag	3 maanden	
Paracoccidioidomycosis	100mg 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 aidspatiënten	200 mg 1 x per dag		Verminderde absorptie bij aidspatiënten 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.
Profylaxis bij neutropenie	200 mg 1 x per dag		

Pediatrische patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van Itraconazole Viatris bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik van Itraconazole Viatris bij pediatrische patiënten is niet aangeraden tenzij vastgesteld is dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Klinische gegevens over het gebruik van Itraconazole Viatris bij oudere patiënten zijn beperkt. Het wordt aangeraden Itraconazole Viatris 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).

Afgenomen leverfunctie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een afgenomen leverfunctie. Toediening van dit geneesmiddel aan deze patiëntenpopulatie dient dan ook met de nodige voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie. Toediening van dit geneesmiddel aan deze patiëntenpopulatie dient dan ook met de nodige voorzichtigheid 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 Viatris 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 Viatris harde capsules moeten oraal onmiddellijk 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 Viatris 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Itraconazole Viatris 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).
- Itraconazole Viatris mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (met uitzondering van levensbedreigende situaties) (zie rubriek 4.6). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Itraconazole Viatris gebruiken, dienen adequate anticonceptieve maatregelen te treffen. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het einde van de behandeling met Itraconazole Viatris.
- Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten is gecontra-indiceerd bij het gebruik van Itraconazole Viatris 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)
daxopetine	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	

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 is beperkte informatie omtrent kruisovergevoeligheid tussen itraconazol en andere antimycotica met azolestructuur. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Itraconazole Viatris capsules aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azolderivaten.

Effecten op het hart

In een studie bij gezonde vrijwilligers met Itraconazol IV werd een tijdelijke asymptomatische daling van de linkerventrieklejectiefractie waargenomen; dat verdween voor de volgende infusie. De klinische relevantie van die bevindingen voor de orale vormen is niet bekend.

Het is bewezen dat itraconazol een negatief inotroop effect heeft en er zijn gevallen gerapporteerd van congestief hartfalen bij behandeling met Itraconazole Viatris. Hartfalen werd vaker gerapporteerd in spontane rapporten waarin een totale dagdosering van 400 mg werd gegeven, dan in rapporten met lagere totale dagdoseringen. Dat wijst erop dat het risico op hartfalen kan stijgen met de totale dagdosering van itraconazol.

Itraconazole Viatris mag niet worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of een voorgeschiedenis van congestief hartfalen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen het risico. Bij de individuele evaluatie van de risico-batenverhouding moet rekening worden gehouden met factoren zoals de ernst van de indicatie, het doseringsschema (bv. de totale dagelijkse dosis), 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 moeten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen van congestief hartfalen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten en ze moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van congestief hartfalen tijdens de behandeling. Als dergelijke tekenen of symptomen optreden tijdens de behandeling, moet de behandeling met Itraconazole Viatris worden stopgezet.

Calciumkanaalblokkers kunnen negatieve inotrope effecten hebben, additioneel aan die van itraconazol. Bovendien kan itraconazol het metabolisme van calciumkanaalblokkers inhiberen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblokkers gezien het verhoogde risico op congestief hartfalen (zie rubriek 4.5).

Effecten op de lever

Er hebben zich zeer zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit voorgedaan, waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen, bij gebruik van itraconazol. 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. Sommige patiënten vertoonden geen duidelijke risicofactoren van leverlijden. Sommige van die gevallen werden waargenomen tijdens de eerste maand van de behandeling en sommige al binnen één week. Monitoring van de leverfunctie moet worden overwogen bij patiënten die een behandeling met Itraconazole Viatris krijgen. De patiënten moeten weten dat ze tekenen en symptomen die hepatitis doen vermoeden zoals anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, buikpijn of donkere urine, meteen aan hun arts moeten melden. Bij die patiënten moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de leverfunctie worden getest.

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 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 Viatris 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 Viatris capsules 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 Viatris 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

Klinische gegevens over het gebruik van Itraconazole Viatris capsules bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik van Itraconazole Viatris wordt niet aangeraden bij pediatrische patiënten, tenzij is vastgesteld dat het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Ouderen

Klinische gegevens over het gebruik van Itraconazole Viatris capsules bij oudere patiënten zijn beperkt. Het wordt aangeraden Itraconazole Viatris harde capsules 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).

Verminderde nierfunctie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een verminderde nierfunctie. 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 dit geneesmiddel aan deze patiëntenpopulatie dient dan ook met de nodige voorzichtigheid 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.

Gehoorverlies

Een tijdelijk of blijvend gehoorverlies werd gerapporteerd bij patiënten die een behandeling kregen met itraconazol.

Verscheidene van deze meldingen betroffen patiënten die tevens kinidine kregen. Kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Het gehoorverlies verdwijnt gewoonlijk na stopzetting van de behandeling, maar kan bij sommige patiënten aanhouden.

Immunogecompromitteerde patiënten

Bij sommige immunogecompromitteerde patiënten (bv. patiënten met neutropenie, aids of een orgaantransplantaat) kan de orale biologische beschikbaarheid van itraconazol verlaagd zijn.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische fungusinfecties

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

Aidspatiënten

Bij aidspatiënten die een behandeling hebben gekregen voor systemische schimmelinfecties zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmose of cryptococcose (meningaal of nont-meningaal) 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 bereiken de itraconazolconcentraties niet altijd de therapeutische drempel bij de proefpersonen met cystische fibrose. Wanneer een patiënt met cystische fibrose niet reageert op Itraconazole Viatris, moet daarom worden overwogen om over te schakelen op een alternatieve antischimmelbehandeling.

Neuropathie

Als er een neuropathie optreedt die kan worden toegeschreven aan Itraconazole Viatris capsules, moet de behandeling worden stopgezet.

Stoornissen van de koolhydraatstofwisseling

Itraconazole Viatris bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Kruisresistentie

Bij systemische candidose mag bij vermoeden van fluconazolresistente stammen van Candidaspecies niet worden verondersteld dat die gevoelig zijn voor itraconazol. Derhalve moet hun gevoeligheid worden getest vóór de start van de behandeling met itraconazol.

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 Viatrijs als schimmel profylaxe aan patiënten met abnormale gastrointestinale motiliteit, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gemonitord en moet waar passend therapeutische monitoring van het geneesmiddel worden overwogen daar waar beschikbaar.

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 itraconazol-concentraties (↑ = 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	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht	Gecontra-indiceerd

dasabuvir)	dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	
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> 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 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-, magnesium- of 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 (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Analgetica; Anesthetica		

ergotalkaloiden (bijv. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine)	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), cannabinoiden, 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
Antibacteriele middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriele 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	Gebruiken met voorzichtigheid

	concentraties van deze geneesmiddelen.	
kinine 300 mg	kinine $C_{\max}$ $\leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ 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 $C_{\max}$ $\uparrow$ 2,5-voudig, AUC $\uparrow$ 6,2-voudig Carebastine $C_{\max}$ $\leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ 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 waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan.	Gecontra-indiceerd
axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab-emtansine, vinca-alkaloiden (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 $C_{\max}$ $\uparrow$ 3,2-voudig, AUC $\uparrow$ 6,7-voudig	Niet aangeraden
olaparib 100 mg	olaparib $C_{\max}$ $\uparrow$ 40%, AUC $\uparrow$ 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 $C_{\max}$ $\uparrow$, AUC $\uparrow$	Gebruiken met voorzichtigheid
gefitinib 250 mg	gefitinib 250 mg $C_{\max}$ $\uparrow$, AUC $\uparrow$ 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, tenofovirafenamidedfumaraat (TAF), tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
cobicistat, elvitegravir (<i>geboost</i> 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 t.i.d.	Indinavir $C_{\max} \leftrightarrow$, AUC $\uparrow$	Gebruiken met voorzichtigheid
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica)		
bepidil, 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 $C_{\max} \uparrow$ 5,8-voudig, AUC $\uparrow$ 6,5-voudig	Gecontra-indiceerd
kinidine 100 mg	Kinidine $C_{\max} \uparrow$ 59%, AUC $\uparrow$ 2,4-voudig	Gecontra-indiceerd
felodipine 5 mg	Felodipine $C_{\max} \uparrow$ 7,8-voudig, AUC $\uparrow$ 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	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt	Gebruiken met voorzichtigheid

dihydropyridinen (bijv. amlodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine), verapamil	itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bosentan.	
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 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 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,	Hoewel niet rechtstreeks	Gebruiken met

netupitant	bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van aprepitant.	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
bupiron 10 mg	bupiron 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.	liacaftor C _{max} ↑ 3,6-voudig, AUC ↑ 4,3-voudig lumacaftor C _{max} ↔, AUC ↔	Niet aangeraden
liacaftor	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, dienogest, 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.

vardeafil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van vardeafil.	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 Viatris 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 Viatris tijdens de 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 multipale afwijkingen. Er werd geen causaal verband aangetoond met het gebruik van Itraconazole Viatris.

Epidemiologische gegevens met betrekking tot de blootstelling aan Itraconazole Viatris gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (meestal in patiënten die een kortetermijnbehandeling ontvingen voor vulvovaginale candidose) 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 Viatris capsules krijgen, dienen anticonceptieve maatregelen te treffen. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het eind van de behandeling met Itraconazole Viatris.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd naar het effect op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. 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 werd geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid op bijwerkingen zoals 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 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 met 8499 patiënten voor de behandeling van dermatomycoses of onychomycosis, en uit spontane meldingen.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer per systeem/orgaanklasse. Binnen elk van deze systeem/orgaanklassen worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$).

Frequentie					
Systeem/orgaanklassen	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)		
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis, bovenste luchtweginfectie, rinitis			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie		
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid *	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypertriglyceridemie		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Tremor, paresthesie hypo-esthesie, dysgeusie		
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen (waaronder diplopie en wazig zien)		
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Tijdelijk of blijvend gehoorverlies*, tinnitus		
Hartaandoeningen			Congestief hartfalen*		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu		
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn, nausea	Diarree, braken, constipatie, dyspepsie, 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 bijwerking-term '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

Maagdarmsstelselaandoeningen: maagdarmsstelselaandoening

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 harde 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 harde capsules voor de behandeling van schimmelinfecties en leverden veiligheidsgegevens.

Op basis van de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies waren de vaak gemelde bijwerkingen bij pediatrische 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 pediatriche patiënten dezelfde als die waargenomen bij volwassen personen, maar is de incidentie hoger bij pediatriche 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

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 zijn ondersteunende maatregelen noodzakelijk. 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, triazolderivaten, ATC-code: J02AC02.

Werkingsmechanisme

Het synthetische breed-spectrumantimycoticum Itraconazole Viartis is een triazolderivaat. *In vitro* studies hebben aangetoond dat itraconazol 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 $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, 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 marneffei*, *Sporothrix schenckii* en *Trichosporon* spp. Er werd ook *in vitro* activiteit aangetoond van itraconazol tegen *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* 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 $\leq 1 \text{ mg/l}$, resistent $> 2 \text{ mg/l}$.

Candida krusei, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii* 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 $> 0,06 \text{ mg/l}$

<i>C. dubliniensis</i>	S ≤ 0,06, R > 0,06 mg/l
<i>C. lusitanae</i>	S ≤ 0,125, R > 0,125 mg/l
<i>C. tropicalis</i>	S ≤ 0,125, R > 0,125 mg/l
<i>C. parapsilosis</i>	S ≤ 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

Piekplasmawaarden van itraconazol worden 2 tot 5 uur na orale toediening bereikt. Als een gevolg van de niet-lineaire farmacokinetiek, accumuleert itraconazol in het plasma na herhaalde toediening. Steady-state concentraties worden over het algemeen binnen ongeveer 15 dagen bereikt, met C_{max} waarden van 0,5 μ g/ml, 1,1 μ g/ml en 2,0 μ g/ml na orale toediening van respectievelijk 100 mg éénmaal per dag, 200 mg éénmaal per dag en 200 mg tweemaal per dag. De terminale halfwaardetijd van itraconazol varieert over het algemeen van 16 tot 28 uur na een enkelvoudige dosis en verhoogt naar 34 tot 42 uur na herhaalde dosering. 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 klaring van itraconazol verlaagt bij hogere dosissen ten gevolge van het verzadigbaar levermetabolisme.

Absorptie

Itraconazol wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Piekplasmawaarden van het ongewijzigde bestanddeel worden 2 tot 5 uur na orale toediening (capsule) bereikt. De geobserveerde absolute orale 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 harde capsules 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 harde capsules worden toegediend met een zure drank (pH lager dan 3,0) (zoals non-diet cola). Als itraconazol harde capsules 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 harde capsules alleen werden ingenomen (zie rubriek 4.5).

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 (> 700 l) 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, en de opname in gekeratiniseerde weefsels, voornamelijk de huid, was tot 4 maal hoger. 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. *In vitro* studies toonden aan dat CYP3A4 het belangrijkste enzyme is dat tussenkomt bij het metabolisme van itraconazol. De voornaamste metaboliet is hydroxy-itraconazol welke *in vitro* een vergeijkbare antifungale werking bezit dan itraconazol; dalplasma concentraties van deze metaboliet liggen tweemaal zo hoog als de itraconazol waarden.

Eliminatie

Itraconazol wordt voornamelijk als inactieve metabolieten uitgescheiden in de urine (35%) en de faeces (54%), binnen de week na een dosis itraconazol drank. 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

Afgenomen leverfunctie

Itraconazol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Een farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 6 gezonde proefpersonen en 12 proefpersonen met cirrose die een eenmalige 100-mg dosis itraconazol capsule toegediend kregen. Een statistisch significante vermindering van de gemiddelde C_{max} (47%) en een tweevoudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd (37 ± 17 versus 16 ± 5 uur) van itraconazol werden waargenomen bij proefpersonen met cirrose in vergelijking met de gezonde proefpersonen. De totale blootstelling aan itraconazol, gebaseerd op de AUC was echter vergelijkbaar bij cirrhotische patiënten en gezonde personen. Er zijn geen gegevens over langdurig gebruik van itraconazol bij patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Verminderde nierfunctie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

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 ml/min. $\times$ 1,73 m², 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.

Na 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 Viatrix harde capsules, 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 harde capsules, 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

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 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.

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
Sorbitansteearaat
Gehydrateerd colloïdaal silica

Capsule:

Titanium dioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (in Alu/PVC-PVDC) met 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 en 84 capsules.

De capsules zijn rood gekleurd en bevatten 100 mg itraconazol in de vorm van pellets.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE283491

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2006

Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023