SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sporanox 100 mg capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sporanox bevat 100 mg itraconazol in een pelletformulatie per capsule.
Hulpstof met bekend effect: elke capsule bevat 192 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule.
Elke capsule bevat 100 mg itraconazol in de vorm van *pellets* en bestaat uit een blauwe ondoorzichtige helft (*cap*) en een roze transparante helft (*body*).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sporanox is aangewezen bij de behandeling van volgende mycotische infecties:
vulvovaginale candidose, pityriasis versicolor, dermatomycosen, mycotische keratitis, orale candidose en onychomycose.
Systemische aspergillose en candidose.
Cryptococcosis (inclusief cryptococcus meningitis):

behandeling van immunogecompromitteerde patiënten met cryptococcosis en bij alle patiënten met cryptococcosis van het centraal zenuwstelsel, alleen wanneer eerstelijnsbehandeling ongeschikt wordt geacht of ineffectief is gebleken.

Behandeling van histoplasmose, sporotrichose (waaronder extracutane en lymfocutane/cutane sporotrichose), paracoccidioidomycose, blastomycose en talaromycose (vroeger penicilliosis).
Onderhoudstherapie bij aidspatiënten om recidief van schimmelinfecties te voorkomen.
Profylaxe van schimmelinfecties bij immunodeficiënte patiënten met neutropenie.
Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antischimmel middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Behandelingen die langer duren dan één maand, zijn af te raden, omdat daarover nog niet voldoende gegevens bekend zijn. Het is wel essentieel dat Sporanox 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	**Weken**								
	1	2	3	4	**5**	6	7	8	**9**
Teennagels met of zonder aantasting van vingernagels	**Puls 1**	Sporanox vrije week			**Puls 2**	Sporanox vrije week			**Puls 3**
Alleen vingernagels	**Puls 1**	Sporanox vrije week			**Puls 2**				

De eliminatie van Sporanox 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 stopzetting van de behandeling van nagelinfecties.

- **Systemische mycosen:**

Indicatie	**Dosis**	**Gemiddelde Behandelingsduur**	**Opmerkingen**
aspergillose	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	

histoplasmose	200 mg 1 à 2 x per dag	8 maanden	
lymfocutane en cutane sporotrichose	100 mg of 200 mg 1 x per dag (gelokaliseerde laesies) Of 200 mg 2 x per dag (uitgebreide laesies)	3 - 6 maanden	
extracutane sporotrichose	200 mg 2 x per dag	12 maanden	
paracoccidioidomycose	100 mg 1 x per dag	6 maanden	
chromoblastomycose (vroeger chromomycosis)	200 à 400 mg 1 x per dag	6 maanden	
blastomycose	100 mg,1 x per dag 200 mg, 2 x per dag	6 maanden	
infecties met *Talaromyces (vroeger Penicillium) marneffei*	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 Sporanox capsules, hard bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik van Sporanox capsules, hard 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 Sporanox capsules, hard bij oudere patiënten zijn beperkt. Het wordt aangeraden Sporanox 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).

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 Sporanox 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
Sporanox capsules, hard 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 Sporanox 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.
- Sporanox capsules, hard 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).
- Sporanox capsules, hard mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (met uitzondering van levensbedreigende situaties) (zie rubriek 4.6). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Sporanox gebruiken, dienen adequate anticonceptieve maatregelen te treffen. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het einde van de behandeling met Sporanox.
- Gelijktijdige toediening van Sporanox capsules, hard met een aantal CYP3A4 substraten zoals de onderstaande voorbeelden is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.4 en 4.5):

Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine)		

Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol		
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine		
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol	Mizolastine	Terfenadine
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Venetoclax (bij patiënten met chronische lymfocytaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax)	
Antitrombotica		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)		
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Cardiale myosineremmer; Diuretica)		
Aliskiren	Eplerenon	Nisoldipine
Bepridil	Finerenon	Kinidine
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine
Dofetilide	Lercanidipine	Sildenafil (pulmonale hypertensie)
Dronedaron	Mavacamten (bij patiënten die trage metaboliseerders van CYP2C19 zijn of van een onbepaald CYP2C19-fenotype)	
Gastro-intestinale geneesmiddelen, inclusief anti-diarrhoeica, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen; anti-emetica en middelen tegen misselijkheid; geneesmiddelen tegen constipatie; geneesmiddelen tegen functionele gastro-intestinale aandoeningen		
Cisapride	Domperidon	Naloxegol
Immunosuppressiva		
Voclosporine		
Lipidemodificerende middelen		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptica; Psycholeptica (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-	Eliglustat (bij patiënten die CYP2D6	

of leverinsufficiëntie)	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 Sporanox 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 is beperkte informatie omtrent kruisovergevoeligheid tussen itraconazol en andere antimycotica met azolestructuur. Men dient met de nodige voorzorgen Sporanox capsules, hard voor te schrijven aan patiënten met een overgevoeligheid aan andere azoles.

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

Itraconazol blijkt een negatief inotroop 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.

Sporanox 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, het doseringsschema (bijv. 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 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 tekenen en symptomen optreden gedurende de behandeling moet met Sporanox worden gestopt.

Calciumkanaalblokkers kunnen negatieve inotrope effecten hebben, additioneel aan die van itraconazol. Bovendien kan itraconazol het metabolisme van calciumkanaalblokkers inhiberen. Daarom is voorzichtigheid vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblokkers 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 Sporanox. 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 Sporanox. 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 eliminatie-halfwaardetijd 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 Sporanox 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 Sporanox capsules, hard 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 Sporanox capsules, hard 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 Sporanox capsules, hard bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik van Sporanox capsules, hard 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 Sporanox capsules, hard bij oudere patiënten zijn beperkt. Het wordt aangeraden Sporanox 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).

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

Immunogecompromitteerde patiënten
Bij sommige immunogecompromitteerde patiënten (bijv. neutropenie, aids of getransplanteerde patiënten) kan de orale biologische beschikbaarheid van Sporanox capsules, hard verlaagd zijn.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties
Door de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) zijn Sporanox capsules, hard niet aangewezen voor de behandeling van patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties.

Aidspatiënten
Bij aidspatiënten die een behandeling gekregen hebben voor systemische schimmelinfecties zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmose of cryptococcosis (meningaal of non-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 bereikten de itraconazolconcentraties niet altijd de therapeutische drempel bij de proefpersonen met cystische fibrose. Wanneer een patiënt met cystische fibrose niet reageert op Sporanox capsules, hard, moet daarom worden overwogen om over te schakelen op een alternatieve antischimmelbehandeling.

Neuropathie
Indien neuropathie die kan toegewezen worden aan het gebruik van Sporanox capsules, hard optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet.

Stoornissen van de koolhydraatstofwisseling
Sporanox capsules, hard bevatten sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Uitwisselbaarheid
Het is niet aanbevolen Sporanox capsules, hard en Sporanox drank onderling te verwisselen. De reden hiervan is dat de blootstelling aan het geneesmiddel hoger is met de drank dan met de capsules, hard wanneer dezelfde dosis geneesmiddel wordt gegeven.

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 tachyaritmieën, 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 Sporanox 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.

Sporanox capsules, hard bevat sucrose
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. De lijst met voorbeelden van interagerende geneesmiddelen in de onderstaande tabellen is niet volledig en daarom dient de productinformatie van elk geneesmiddel dat gelijktijdig wordt toegediend met itraconazol geraadpleegd te worden voor informatie met betrekking tot de metabole route, interactiemechanismen, potentiële risico's en specifieke acties die genomen moeten worden bij gelijktijdige toediening.

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

Voorbeelden van 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

Voorbeelden van 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)**
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 (*geboost*), elvitegravir (*geboost* met ritonavir), fosamprenavir (*geboost* met ritonavir), ritonavir, saquinavir (*geboost* 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		

Voorbeelden van 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)**
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg b.i.d.	Itraconazolconcentratie ↓	Niet aangeraden
Overige		
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	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

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties** (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	**Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)**
Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydro-ergotamine, 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), cannabinoïden, methadon, sufentanil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon p.o. 10 mg	Oxycodon p.o.: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van isavuconazol	Gecontra-indiceerd
Bedaquiline	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bedaquiline.	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg q.d.	Rifabutineconcentratie ↑ (mate	Niet aangeraden

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties** niet bekend)	**Klinisch commentaar**
Clarithromycine p.o. 500 mg b.i.d.	Clarithromycineconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Delamanid	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		

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties**	**Klinisch commentaar**
Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan.	Gecontra-indiceerd
Venetoclax	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van venetoclax.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met chronische lymfocytaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax. In andere gevallen: niet aangeraden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. Raadpleeg de productinformatie van venetoclax.
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab-emtansine, vinca-alkaloïden (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
Entrectinib	Entrectinib C_{max} ↑ 73%, AUC ↑ 6,0-voudig	Niet aangeraden
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-voudig	Niet aangeraden
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Niet aangeraden
Alitretinoïne (oraal), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoïne (oraal)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Busulfan 1 mg/kg om de 6 u	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Gebruiken met voorzichtigheid
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑ 17%, AUC	Gebruiken met

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties** ↑ 91%	**Klinisch commentaar** voorzichtigheid
Antitrombotica		
Dabigatran, ticagrelor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cilostazol, coumarinen (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, tenofoviralafenamidefumaraat (TAF), tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cobicistat, elvitegravir (*geboost* met ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg t.i.d.	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Cardiale myosineremmer; Diuretica)		
Bepridil, disopyramide, dofetilide, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradine, lercanidipine, nisoldipine, ranolazine, sildenafil (pulmonale hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties**	**Klinisch commentaar**
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 deze geneesmiddelen.	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
Mavacamten	Mavacamten bij normale metaboliseerders van CYP2C19: C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 59%	Gecontra-indiceerd bij patiënten die trage metaboliseerders van CYP2C19 zijn of van een onbepaald CYP2C19-fenotype. Kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt bij patiënten die intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle metaboliseerders van CYP2C19 zijn.
Corticosteroïden 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

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties**	**Klinisch commentaar**
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, netupitant	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Immunosuppressiva		
Voclosporine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van voclosporine.	Gecontra-indiceerd
Sirolimus (rapamycine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van sirolimus.	Niet aangeraden
Ciclosporine, tacrolimus	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg q.d.	Tacrolimus i.v. concentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Lipidemodificerende middelen		

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties**	**Klinisch commentaar**
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, pimozide, quetiapine, sertindol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Midazolam (oraal) 7,5 mg	Midazolam (oraal) C_{max} ↑ 2,5 tot 3,4-voudig, AUC ↑ 6,6 tot 10,8-voudig	Gecontra-indiceerd
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Gecontra-indiceerd
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Gebruiken met voorzichtigheid
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{max} ↑ 13,4-voudig, AUC ↑ 19,2-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: concentratie ↑; Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van midazolam na oromucosale toediening.	Gebruiken met voorzichtigheid
Risperidon 2-8 mg/dag	Concentratie risperidon en actieve metaboliet ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Gebruiken met voorzichtigheid
Cariprazine, galantamine, haloperidol, reboxetine, venlafaxine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: Andere producten voor het ademhalingsstelsel		

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties**	**Klinisch commentaar**
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 modulatoren van het genitale systeem; andere gynaecologische middelen		
Cabergoline, diënogest, ulipristal	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Urologische middelen		
Avanafil, dapoxetine, darifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Fesoterodine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van de actieve metabolieten, 5-hydroxymethyltolterodine.	Matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Lichte nier- of leverinsufficiëntie: gelijktijdig gebruik moet worden vermeden Normale nier- of leverfunctie: 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

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	**Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties**	**Klinisch commentaar**
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
Sporanox 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 Sporanox tijdens zwangerschap. Tijdens post-marketing ervaring werden gevallen van congenitale afwijkingen gerapporteerd. Deze gevallen betroffen misvormingen van het skelet en het genito-urinair kanaal, cardiovasculaire en oftalmologische misvormingen alsook chromosomale en multiple afwijkingen. Er werd geen causaal verband aangetoond met het gebruik van Sporanox.

Epidemiologische gegevens met betrekking tot de blootstelling aan Sporanox gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (meestal bij patiënten die een korte-termijn behandeling kregen 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 Sporanox capsules, hard krijgen, dienen anticonceptieve maatregelen te treffen. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het eind van de behandeling met Sporanox.

Borstvoeding
Itraconazol wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij vrouwen die borstvoeding geven, moeten de mogelijke voordelen van Sporanox 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 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 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 Sporanox 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 Sporanox capsules, hard met 8.499 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/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie: vaak (≥ 1/100 to < 1/10); soms (≥ 1/1.000 to < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 to < 1/1.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie				
Systeem/orgaanklasse	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis, bovenste luchtweginfectie, rinitis		
Bloed-en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid*	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie	
Endocriene aandoeningen				Pseudoaldosteronisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypertriglyceridemie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie	
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen (waaronder diplopie en wazig zien)	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tijdelijk of blijvend gehoorverlies*, tinnitus	
Hartaandoeningen			Congestief hartfalen*, bradycardie	
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, pruritus	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 Sporanox drank en/of Sporanox 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
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 Sporanox capsules, hard 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 Sporanox 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 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 pediatrische patiënten dezelfde als die waargenomen bij volwassen personen, maar is de incidentie hoger bij pediatrische 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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.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, triazol en tetrazol derivaten.
ATC-code: J02AC02.

Werkingsmechanisme

Het synthetische breed-spectrumantimycoticum Sporanox is een triazoolderivaat. *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 ≤ 1 µg/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, Talaromyces (vroeger 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.*

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

Grenswaarden voor itraconazol zijn vastgesteld in de grenswaarden voor antischimmelmiddelen van het Europese Comité voor Antimicrobiële Gevoeligheidstests (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), versie 10.0, geldig vanaf 04-02-2020.

Candida albicans S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
Candida dubliniensis S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
Candida lusitaniae S ≤ 0,125 mg/l, R > 0,125 mg/l

Candida tropicalis S ≤ 0,125 mg/l, R > 0,125 mg/l
Candida parapsilosis S ≤ 0,125 mg/l, R > 0,125 mg/l
Aspergillus flavus[1,2] S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
Aspergillus fumigatus[1,2] S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
Aspergillus nidulans[1,2] S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
Aspergillus terreus[1,2] S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l

S = gevoelig, R = resistant

Er is momenteel onvoldoende bewijs om klinische grenswaarden voor *Candida glabrata*[3], *C. krusei*[3], *C. guilliermondi*[3], *Cryptococcus neoformans* en Niet aan species gerelateerde grenswaarden voor *Candida* vast te stellen.
Er is momenteel onvoldoende bewijs om klinische grenswaarden voor *Aspergillus niger*[4,5] en Niet aan species gerelateerde grenswaarden voor *Aspergillus* spp. vast te stellen [5]

[1] Het wordt aangeraden bij patiënten die worden behandeld voor een schimmelinfectie de dalconcentraties van azolen te monitoren.
[2] De *area of technical uncertainty* (ATU) is 2. Meld als R met de volgende opmerking: "In sommige klinische situaties (niet-invasieve vormen van infectie) kan itraconazol worden gebruikt, op voorwaarde dat wordt gezorgd voor voldoende blootstelling".
[3] De epidemiologische afkapwaarden (*epidemiological cut-off values*, ECOFFs) voor deze species zijn in het algemeen hoger dan voor *C. albicans*.
[4] De epidemiologische afkapwaarden (*epidemiological cut-off values*, ECOFFs) voor deze species zijn in het algemeen één tweemaal sterkere verdunning dan voor *A. fumigatus*.
[5] De MIC-waarden voor isolaten van *A. niger* en *A. versicolor* zijn in het algemeen hoger dan die voor *A. fumigatus*. Het is onbekend of dit zich vertaalt in een slechtere klinische respons.

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 species al dan niet een goed doelwit zijn voor itraconazol. Er zijn geen interpretatieve grenswaarden vastgesteld voor itraconazol tegen *Candida* species en filamenteuze fungi gebruikmakend van methoden van het *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), *M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. 2de editie, 2020.

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 14α-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 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. 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 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. H_2-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 Sporanox capsules, hard worden toegediend met een zure drank (pH lager dan 3,0) (zoals *non-diet* cola). Als Sporanox 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 H_2-receptorantagonist), was de absorptie van itraconazol vergelijkbaar met die waargenomen als Sporanox 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 (zie rubriek 4.4).

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 vergelijkbare 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 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. × 1,73 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 $AUC_{0\text{-}8h}$). 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 Sporanox 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

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

Niet-klinische gegevens van itraconazol gaven geen aanwijzingen voor genotoxiciteit, primaire carcinogeniteit of verminderde vruchtbaarheid. Bij hoge doseringen, van 40 en 80 mg/kg/dag bij ratten (1- en 2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2/dag), werden effecten gezien in de bijnierschors, de lever en het mononucleaire fagocytensysteem, maar deze lijken weinig relevant voor het voorgestelde klinische gebruik. Na chronische toediening van itraconazol werd een algemene lagere botmineraaldichtheid gezien bij juveniele honden (er werd geen toxiciteit waargenomen tot 20 mg/kg/dag (2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2/dag) 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 vanaf 40 mg/kg/dag (éénmaal de MRHD gebaseerd op mg/m²/dag) en bij muizen vanaf 80 mg/kg/dag (éénmaal de MRHD, gebaseerd op mg/m^2/dag). 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/dag (4-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose, hypromellose (E464), macrogol 20.000.
Samenstelling van de capsules: titaniumdioxide (E171), indigotine (E132), erythrosine (E127), gelatine (E485).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking met 4, 6, 15, 28, 56, 60, 84 of 100 (hospitaalverpakking) capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

BE 145905

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 december 1988

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 02/2026.
Goedkeuringsdatum FAGG : 10/2026