

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPORANOX 10 mg/ml, drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml SPORANOX drank bevat 10 mg itraconazol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml SPORANOX drank bevat:

400 mg hydroxypropyl- β (cyclodextrine);

198 mg sorbitol;

104 mg propyleenglycol;

0,005 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

SPORANOX drank is een heldere, gele tot licht amberkleurige oplossing met een kersengeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SPORANOX drank wordt gebruikt:

- voor de behandeling van orale en/of oesofageale candidose bij HIV-positieve of andere immunogecompromitteerde patiënten.
- als profylaxe voor systemische schimmelinfecties waarvan verwacht wordt dat ze gevoelig zijn voor itraconazol, bij patiënten met maligne hematologische aandoeningen of die een beenmergtransplantatie ondergaan en waarbij een neutropenie wordt verwacht (d.w.z. < 500 cellen/ μ l) wanneer standaardtherapie niet geschikt is. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens over de klinische werkzaamheid met betrekking tot de preventie van aspergillose.

Men dient nationale en/of lokale richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antischimmelmiddelen in overweging te nemen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Om een optimale absorptie te verzekeren, dient SPORANOX drank zonder voedsel te worden ingenomen (patiënten dienen geadviseerd te worden gedurende 1 uur na de inname niet te eten).

Voor de behandeling van orale en/of oesofageale candidose moet de drank zo lang mogelijk (circa 20 seconden) in de mond worden gehouden; daarna kan het geneesmiddel worden doorgeslikt. Na het inslikken mag de mondholte niet met een andere vloeistof worden gespoeld.

- Behandeling van orale en/of oesofageale candidose: 200 mg itraconazol (twee maatbekertjes) per dag, bij voorkeur in twee innamen of in een inname, gedurende één week. Als er na een week geen respons is, dient de behandeling nog een week te worden voortgezet.
- Behandeling van fluconazolresistente orale en/of oesofageale candidose: 100 tot 200 mg (een tot twee maatbekertjes) tweemaal per dag gedurende twee weken. Als er na twee weken geen respons is, dient de behandeling nog twee weken te worden voortgezet. Als er geen tekenen van verbetering zijn dient de dagelijkse dosis van 400 mg niet langer dan 14 dagen te worden gebruikt.
- Profylaxe voor schimmelinfecties: 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, toegediend over twee innamen. In klinische studies werd de profylactische behandeling gestart onmiddellijk vóór de behandeling met cytostatica en doorgaans één week vóór de transplantatieprocedure. Bijna alle bewezen systemische schimmelinfecties traden op in patiënten bij wie het aantal neutrofielen minder dan 100 cellen/ μ l bedroeg. De behandeling werd voortgezet totdat de neutrofielen weer een normale waarde hadden bereikt (d.w.z. > 1.000 cellen/ μ l).

Farmacokinetische parameters uit klinische studies bij neutropene patiënten tonen een aanzienlijke intersubject variatie aan. Monitoring van de bloedspiegel dient vooral overwogen te worden bij gastro-intestinale letsel, diarree en wanneer SPORANOX drank gedurende langere tijd moet worden toegediend.

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

Bij het behandelen van patiënten met ernstige schimmelinfecties of bij het toedienen van SPORANOX drank als schimmel profylaxe aan patiënten met abnormale gastro-intestinale motiliteit, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gemonitord en moet indien mogelijk therapeutische monitoring van het geneesmiddel worden overwogen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SPORANOX drank bij kinderen is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 4.4 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Het gebruik van de SPORANOX drank bij pediatrische patiënten wordt niet aangeraden tenzij is vastgesteld dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4).

Profylaxe voor schimmelinfecties: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid bij neutropene kinderen. Er is beperkte ervaring over de veiligheid bij kinderen bij een dosering van 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, toegediend over twee innamen (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij ouderen

Aangezien de klinische gegevens over het gebruik van SPORANOX drank bij oudere patiënten beperkt zijn, verdient het aanbeveling om SPORANOX drank enkel te gebruiken als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aangeraden om in de dossisselectie voor een oudere patiënt, rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier of hartfunctie en met een gelijktijdige aandoening of andere medicamenteuze therapie (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie en er werd een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze patiënten bij gebruik van de formulering in capsulevorm (zie rubriek 5.2). Toediening van dit geneesmiddel aan deze groep patiënten dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren en een aanpassing van de dosis of

overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- SPORANOX drank is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor itraconazol of voor een van de bestanddelen.
- SPORANOX drank mag niet gebruikt worden bij patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen (CHF) of een voorgeschiedenis van CHF, behalve voor de behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties. Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.
- SPORANOX drank mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden voor niet-levensbedreigende indicaties (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van SPORANOX drank met een aantal CYP3A4 substraten zoals de onderstaande voorbeelden is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.4 en 4.5):

Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydroergotamine, 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	Venetoclax (bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax)	
Antitrombotica		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)		
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica)		
Aliskiren	Eplerenon	Kinidine
Bepridil	Finerenon	Ranolazine
Disopyramide	Ivabradine	Sildenafil (pulmonale hypertensie)
Dofetilide	Lercanidipine	
Dronedaron	Nisoldipine	

Gastro-intestinale geneesmiddelen, inclusief anti-diarrhoeica, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen; anti-emetica en middelen tegen misselijkheid; geneesmiddelen tegen constipatie; geneesmiddelen tegen functionele gastro-intestinale aandoeningen		
Cisapride	Domperidon	Naloxegol
Immunosuppressiva		
Voclosporine		
Lipidemodificerende middelen		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptica; Psycholeptica (bijv. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon	Pimozide	Sertindol
Midazolam (oraal)	Quetiapine	Triazolam
Urologische middelen		
Avanafil	Darifenacine	Solifenacine (bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige of ernstige leverinsufficiëntie)
Dapoxetine	Fesoterodine (bij patiënten met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie).	Vardenafil (bij patiënten ouder dan 75 jaar).
Overige geneesmiddelen en andere stoffen		
Colchicine (bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie)	Eliglustat (bij patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (TM); bij patiënten die CYP2D6 intermediair metaboliseren (IM) of extensief metaboliseren (EM) en een sterke of matige CYP2D6-remmer nemen).	

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

Bij het behandelen van patiënten met ernstige schimmelinfecties of bij het toedienen van SPORANOX drank als schimmel profylaxe aan patiënten met abnormale gastro-intestinale motiliteit, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gemonitord en moet indien mogelijk therapeutische monitoring van het geneesmiddel worden overwogen.

Kruisovergevoeligheid

Het is niet bekend of er kruisovergevoeligheid optreedt tussen itraconazol en andere azol-antischimmelmiddelen. Vandaar dat men de nodige voorzichtigheid in acht dient te nemen bij het voorschrijven van SPORANOX drank aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azolderivaten.

Cardiale effecten

In een studie met SPORANOX IV bij gezonde vrijwilligers werd een tijdelijke, asymptomatische vermindering van de ejectiefractie van het linker ventrikel waargenomen.

Itraconazol blijkt een negatief inotropo effect te hebben en SPORANOX is geassocieerd met meldingen van congestief hartfalen. Hartfalen was meer frequent gerapporteerd in spontane rapporteringen bij een totale dagelijkse dosis van 400 mg dan bij die met lagere totale dagelijkse dosissen. Dit suggereert dat het risico op hartfalen kan verhogen met de totale dagelijkse dosis van 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, de dosis en de duur van de behandeling, en de individuele risicofactoren voor congestief hartfalen. Dergelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen van congestief hartfalen, ze moeten met voorzichtigheid worden behandeld en moeten tijdens de behandeling gevolgd worden op tekenen en symptomen van congestief hartfalen; indien dergelijke symptomen optreden gedurende de behandeling moet met SPORANOX worden gestopt.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblockers (Zie rubriek 4.5).

Effecten op de lever

Tijdens het gebruik van SPORANOX hebben zich zeer zeldzame gevallen van ernstige levertoxiciteit voorgedaan, inclusief enkele gevallen van fataal acuut leverfalen. In enkele gevallen betrof het patiënten die geen bestaande leveraandoening hadden. Sommige van deze gevallen traden al tijdens de eerste maand van de behandeling op; enkele zelfs al in de eerste week. Er dient dan ook te worden overwogen om de leverfuncties van patiënten die met SPORANOX worden behandeld, regelmatig te controleren. De patiënten dienen tevens te worden geïnstrueerd signalen en symptomen die op hepatitis kunnen wijzen onmiddellijk aan de arts te rapporteren, zoals anorexia, misselijkheid, braken, vermoeidheid, abdominale pijn of donkere urine. Bij deze patiënten dient de behandeling onmiddellijk gestopt te worden en dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd. De meeste gevallen van ernstige hepatotoxiciteit traden op bij patiënten die voorafgaande aan de behandeling al een leveraandoening hadden, die behandeld werden voor systemische indicaties, die leden aan andere ernstige aandoeningen en/of die andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten.

Pediatrische patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van SPORANOX drank bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik van SPORANOX drank bij pediatrische patiënten is niet aangeraden tenzij is vastgesteld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Gebruik bij ouderen

De gegevens over het gebruik van SPORANOX drank bij oudere patiënten zijn beperkt. SPORANOX drank mag daarom niet gebruikt worden bij deze patiënten, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aangeraden om in de dosisselectie voor een oudere patiënt, rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier of hartfunctie en met een gelijktijdige aandoening of andere medicamenteuze therapie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Toediening van dit geneesmiddel aan deze groep patiënten dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren. Aangeraden wordt om patiënten met een leverinsufficiëntie zorgvuldig te monitoren wanneer zij itraconazol gebruiken. Wanneer men beslist om een therapie in te stellen met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, wordt aangeraden rekening te houden met de verlengde eliminatie-halfwaardetijd van itraconazol, waargenomen in de studie met éénmalige orale toediening van itraconazol capsules bij patiënten met cirrose.

Bij patiënten met verhoogde of abnormale leverenzymwaarden of een actieve leveraandoening, of bij patiënten die een levertoxiciteit hebben doorgemaakt bij het gebruik van andere geneesmiddelen, wordt behandeling met SPORANOX ten stelligste afgeraden, tenzij er sprake is van een ernstige of levensbedreigende situatie waarin het verwachte voordeel opweegt tegen het risico. Het wordt aangeraden de leverfunctie te monitoren bij patiënten met een reeds bestaande leverfunctieafwijking of bij patiënten die een levertoxiciteit hebben doorgemaakt bij gebruik van andere geneesmiddelen. (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie en er werd een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze patiënten bij gebruik van de formulering in capsulevorm' (zie rubriek 5.2). Toediening van dit geneesmiddel aan deze groep

patiënten dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren en aanpassing van de dosis of overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

Profylaxe bij patiënten met neutropenie

In klinische studies was diarree de meest voorkomende bijwerking. Deze verstoring van de gastro-intestinale tractus kan in een verminderde absorptie resulteren en kan de microbiologische flora mogelijk in het voordeel van schimmelkolonisatie wijzigen. In deze omstandigheden dient stopzetten van de behandeling met SPORANOX drank overwogen te worden.

Behandeling van patiënten met ernstige neutropenie

Het gebruik van SPORANOX drank bij patiënten met ernstige neutropenie voor de behandeling van orale en/of oesofagale candidosis werd niet onderzocht.

SPORANOX drank is door zijn farmacokinetisch profiel (zie rubriek 5.2) niet aangewezen voor het opstarten van een behandeling bij patiënten met systemische candidosis.

Gehoorverlies

Voorbijgaand of permanent gehoorverlies is gemeld bij patiënten die behandeld worden met itraconazol. Bij verschillende van deze meldingen betrof het gelijktijdig gebruik van kinidine, wat gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3 en 4.5). Het gehoorverlies verdwijnt meestal zodra de behandeling wordt gestopt, maar kan bij sommige patiënten aanhouden.

Cystische fibrose

Bij patiënten met cystische fibrose werd een variabiliteit in plasmaspiegels van itraconazol waargenomen die leidt tot subtherapeutische concentraties. Het risico op subtherapeutische concentraties kan hoger zijn bij patiënten jonger dan 16 jaar. Indien een patiënt niet reageert op SPORANOX drank, moet worden overwogen om over te schakelen naar een alternatieve therapie.

Neuropathie

Indien neuropathie optreedt die mogelijk aan SPORANOX drank kan toegeschreven worden, moet de behandeling worden stopgezet.

Kruisresistentie

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

Mogelijke interacties

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

Uitwisselbaarheid

Het is niet aangeraden SPORANOX capsules en SPORANOX drank onderling uit te wisselen. De reden hiervoor is dat bij dezelfde dosis de blootstelling aan het geneesmiddel hoger is met de drank dan met de capsules.

Hulpstoffen van SPORANOX drank

SPORANOX drank bevat 7.920 mg sorbitol per dosis van 40 ml, overeenkomend met 198 mg/ml. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Sorbitol kan maag-darmklachten veroorzaken en een licht laxerende werking hebben.

SPORANOX drank bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 40 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

SPORANOX drank bevat 0,2 mg alcohol (ethanol) per dosis van 40 ml, overeenkomend met 0,005 mg/ml. De hoeveelheid in 40 ml van dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit middel zal geen merkbare effecten hebben.

SPORANOX drank bevat 16.000 mg cyclodextrine(n) per dosis van 40 ml, overeenkomend met 400 mg/ml. Cyclodextrinen kunnen spijsverteringsklachten veroorzaken, zoals diarree. Er is onvoldoende informatie over de effecten van cyclodextrinen bij kinderen < 2 jaar. Om die reden moet van geval tot geval de baten/risico balans voor de patiënt met SPORANOX drank worden gemaakt (zie rubriek 4.2).

SPORANOX drank bevat 4,2 g propyleenglycol per dosis van 40 ml, overeenkomend met 104 mg/ml, en mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij in levensbedreigende situaties waar het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke schadelijke gevolgen voor de foetus (zie rubriek 4.3). SPORANOX drank mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6). Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar. Monitoring is vereist bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, omdat er bijwerkingen zijn gemeld die worden toegeschreven aan propyleenglycol, zoals een verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en een verstoorde leverfunctie.

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

Voorbeelden van geneesmiddelen (per orale [p.o.] enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/Mogelijk effect op itraconazolconcentraties (\uparrow = stijging; \leftrightarrow = geen wijziging; \downarrow = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Clarithromycine p.o. 500 mg b.i.d.	Itraconazol C_{max} \uparrow 90%, AUC \uparrow 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} \downarrow 83%, AUC \downarrow 93% Hydroxy-itraconazol C_{max} \downarrow 84%, AUC \downarrow 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} \downarrow 37%, AUC \downarrow 39%; Hydroxy-itraconazol C_{max} \downarrow 35%, AUC \downarrow 37%	Niet aangeraden
Nevirapine p.o. 200 mg q.d.	Itraconazol C_{max} \downarrow 38%, AUC \downarrow 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 \uparrow	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} \downarrow , AUC \downarrow	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 (<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

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. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methyleergometrine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Eletriptan, fentanyl	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Alfentanil, buprenorfine (i.v. en sublinguaal), cannabinoïden, methadon, sufentanil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon p.o. 10 mg	Oxycodon p.o.: C _{max} ↑ 45%, 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 bekend)	Niet aangeraden
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

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)
Anti-epileptica		
Carbamazepine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van carbamazepine.	Niet aangeraden
Anti-inflammatoire en antireumatische middelen		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C _{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van halofantrine.	Gecontra-indiceerd
Artemether-lumefantrine, praziquantel	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Kinine 300 mg	Kinine C _{max} ↔, AUC ↑ 96%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol, mizolastine, terfenadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Ebastine 20 mg	Ebastine C _{max} ↑ 2,5-voudig, AUC ↑ 6,2-voudig Carebastine C _{max} ↔, AUC ↑ 3,1-voudig	Niet aangeraden
Bilastine, rupatadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan.	Gecontra-indiceerd
Venetoclax	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van venetoclax.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax. In andere gevallen: niet aangeraden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. Raadpleeg de

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)
		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 ↑ 91%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antitrombotica		
Dabigatran, ticagrelor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cilostazol, coumarinen (bijv. warfarine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid

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)
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Itraconazol kan de paritaprevirconcentraties verhogen.	Gecontra-indiceerd
Elbasvir/grazoprevir, tenofoviralafenamidfumaraat (TAF), tenofovirdisoproxilfumaraat (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} ↔, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; 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
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
Corticosteroiden voor systemisch gebruik; Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen		

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)
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, 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

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)
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		
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

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)
Cariprazine, galantamine, haloperidol, reboxetine, venlafaxine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: Andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg b.i.d.	Ivacaftor C _{max} ↑ 3,6-voudig, AUC ↑ 4,3-voudig Lumacaftor C _{max} ↔, AUC ↔	Niet aangeraden
Ivacaftor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ivacaftor.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem; andere gynaecologische middelen		
Cabergoline, 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.

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)
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

SPORANOX drank mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap behalve in levensbedreigende situaties waar het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke schadelijke gevolgen voor de foetus (zie rubriek 4.3).

In dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit voor itraconazol aangetoond (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische gegevens over blootstelling aan SPORANOX gedurende het eerste trimester van de zwangerschap – voornamelijk bij patiënten met een kortdurende behandeling voor vulvovaginale candidose – lieten geen verhoogd risico zien op misvormingen in vergelijking met controlegroepen die niet waren blootgesteld aan bekende teratogenen. Het is aangetoond dat itraconazol de placenta passeert in een rattenmodel.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die SPORANOX drank gebruiken, dienen adequate contraceptieve maatregelen te treffen tot aan de menstruatieperiode na het beëindigen van de SPORANOX-behandeling.

Borstvoeding

Itraconazol wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. SPORANOX drank mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

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 om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig en bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid tot het optreden van bijwerkingen zoals duizeligheid, visuele stoornissen en gehoorverlies (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen met SPORANOX drank, vastgesteld in klinische studies en/of uit spontane meldingen, waren duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, dyspneu, hoest, buikpijn, diarree, braken, misselijkheid, dyspepsie, uitslag en pyrexie. De meest ernstige bijwerkingen waren ernstige allergische reacties, hartfalen/congestief hartfalen/longoedeem, pancreatitis, ernstige hepatotoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen) en ernstige huidreacties. Zie tabel met bijwerkingen voor de frequenties en voor andere waargenomen bijwerkingen. Zie rubriek 4.4 voor aanvullende informatie over andere ernstige bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn afkomstig van dubbelblinde en open-label klinische studies met SPORANOX drank in 889 patiënten behandeld voor candidiasis in de mond- en keelholte en in de slokdarm, en van spontane meldingen.

De bijwerkingen worden in onderstaande tabel weergegeven volgens orgaanklasse. Binnen elke orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie gebruikmakend van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Soms</i>	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	Hypersensitiviteit*
<i>Niet bekend</i>	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie,
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Soms</i>	Hypokaliëmie
<i>Niet bekend</i>	Hypertriglyceridemie
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie
<i>Soms</i>	Perifere neuropathie*, paresthesie, hypo-esthesie
Oogaandoeningen	
<i>Soms</i>	Visuele stoornissen (waaronder diplopie en troebel zicht)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Soms</i>	Tinnitus
<i>Niet bekend</i>	Voorbijgaand of blijvend gehoorverlies*
Hartaandoeningen	
<i>Soms</i>	Hartfalen
<i>Niet bekend</i>	Congestief hartfalen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Dyspneu, hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Buikpijn, diarree, braken,nausea, dyspepsie
<i>Soms</i>	Constipatie
<i>Niet bekend</i>	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Soms</i>	Leverfalen*, hyperbilirubinemie
<i>Niet bekend</i>	Ernstige levertoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Rash
<i>Soms</i>	Urticaria, pruritus
<i>Niet bekend</i>	Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, alopecia, lichtgevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Soms</i>	Myalgie, arthralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Soms</i>	Menstruatiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Vaak</i>	Pyrexie
<i>Soms</i>	Oedeem
Onderzoeken	
<i>Niet bekend</i>	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd

* zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hieronder staat een lijst met aanvullende bijwerkingen geassocieerd met itraconazol, gemeld in klinische studies van SPORANOX capsules en SPORANOX IV, met uitzondering van “injectieplaatsontsteking”, wat specifiek is voor de injectievorm.

Infecties en parasitaire aandoeningen: Sinusitis, infectie van de bovenste luchtwegen, rhinitis

Bloed- en lymfestelaandoeningen: Granulocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen: Anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Hyperglykemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie

Psychische stoornissen: Verwarde toestand

Zenuwstelselaandoeningen: somnolentie, tremor

Hartaandoeningen: falen linkerventrikel, tachycardie

Bloedvataandoeningen: Hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Longoedeem, dysfonie

Maagdarmstelselaandoeningen: Maagdarmstelselaandoening, flatulentie

Lever- en galaandoeningen: Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen: Erytheem, hyperhidrose

Nier- en urinewegaandoeningen: verminderde nierfunctie, pollakisurie, urine-incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: gegeneraliseerd oedeem, gezichtsoedeem, pijn op de borst, pijn, vermoeidheid, koude rillingen

Onderzoeken: alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloedalkalinefosfatase verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, bloedureum verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, abnormale urineanalyse

Pediatrische patiënten

De veiligheid van SPORANOX drank werd geëvalueerd bij 250 pediatrische patiënten van 6 maanden tot 14 jaar die deelnamen aan vijf open-label klinische studies. Deze patiënten kregen ten minste één dosis SPORANOX drank voor profylaxe van schimmelinfecties of voor de behandeling van spruw of systemische schimmelinfecties en leverden veiligheidsgegevens.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies, waren de zeer vaak gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten: braken (36,0%), pyrexie (30,8%), diarree (28,4%), ontsteking van slijmvlies (23,2%), rash (22,8%), abdominale pijn (17,2%), nausea (15,6%), hypertensie (14,0%), en hoesten (11,2%). De aard van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen personen, maar de incidentie is 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 het 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:

In het algemeen waren de ongewenste voorvallen die werden gemeld bij overdosering consistent met de bijwerkingen die reeds opgelijst zijn in deze SKP voor itraconazol (zie rubriek 4.8).

Behandeling:

Bij een overdosering moeten ondersteunende maatregelen genomen worden. Itraconazol kan niet uit het lichaam worden geëlimineerd via hemodialyse. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazol- en tetrazolderivaten, ATC code: J02A C02

Werkingsmechanisme

Itraconazol inhibeert 14-alfa-demethylase wat resulteert in een uitputting van ergosterol en het verstoren van de membraansynthese.

PK/PD verhouding

De PK/PD verhouding van itraconazol, en voor triazolen in het algemeen, is onvoldoende begrepen en ingewikkeld door een beperkt begrip van antifungale farmacokinetiek.

Resistentiemechanisme(n)

Azoleresistentie treedt blijkbaar traag op en is vaak het resultaat van verschillende genetische mutaties. Mechanismen die werden beschreven, omvatten:

- Overexpressie van *ERG11*, het gen dat codeert voor 14-alfa-demethylase (het doelenzym)
- Puntmutaties in *ERG11* die oorzaak zijn van een verminderde affiniteit van het 14-alfa-demethylase voor itraconazol
- Overexpressie van het geneesmiddelen-transportmolecule leidend tot een toegenomen uitstroom van itraconazol uit de fungale cellen (d.i. verwijdering van itraconazol uit zijn doelwit)
- Kruisresistentie. Kruisresistentie tussen leden van de klasse van de azolen werd waargenomen binnen *Candida* species hoewel resistentie tegen een lid van de klasse niet noodzakelijk ook resistentie tegen andere azolen betekent.

Grenswaarden

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- en Aspergillus-species	Grenswaarde voor de Minimale Inhiberende Concentratie (MIC) (mg/l)	
	≤ S (susceptibel)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

Er is momenteel onvoldoende bewijs om klinische grenswaarden voor *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*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 stellen⁵.

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.

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*. 2^{de} editie, 2020.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is gewenst, vooral wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig kan advies bij een expert worden gezocht indien de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij minstens sommige types infecties twijfelachtig is.

De *in vitro* gevoeligheid hangt af van de hoeveelheid entstof (inoculum grootte), incubatietemperatuur, groeifase van de fungi en het gebruikte cultuurmedium. Daarom kunnen MIC waarden in grote mate variëren. De gevoeligheid in de onderstaande tabel is gebaseerd op MIC₉₀ < 1 mg itraconazol/l. Er is geen correlatie tussen de *in vitro* gevoeligheid en de klinische werkzaamheid.

Gewoonlijk gevoelige species

Aspergillus spp.²

*Blastomyces dermatitidis*¹

Candida albicans

Candida parapsilosis

Cladosporium spp.

*Coccidioides immitis*¹

Cryptococcus neoformans

Epidermophyton floccosum

Fonsecaea spp.¹

Geotrichum spp.

Histoplasma spp.

Malassezia (formerly *Pityrosporum*) spp.

Microsporum spp.

*Paracoccidioides brasiliensis*¹

Talaromyces (vroeger *Penicillium*) *marneffeii*¹

Pseudallescheria boydii

Sporothrix schenckii

Trichophyton spp.

Trichosporon spp.

Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

*Candida glabrata*³

Candida krusei

*Candida tropicalis*³

Inherent resistente organismen

Absidia spp.

Fusarium spp.

Mucor spp.

Rhizomucor spp.

Rhizopus spp.
Scedosporium proliferans
Scopulariopsis spp.

- ¹ Deze organismen kunnen worden aangetroffen in patiënten bij hun terugkeer van een reis buiten Europa.
- ² Itraconazolresistente stammen van *Aspergillus fumigatus* werden gerapporteerd.
- ³ Natuurlijke intermediaire gevoeligheid.

Pediatrische patiënten

In een open-label ongecontroleerde klinische fase III studie bij 103 neutropene pediatrische patiënten van 0 tot 14 jaar (mediaan 5 jaar), werden de verdraagbaarheid en veiligheid van itraconazol drank bestudeerd voor de profylaxe van schimmelinfecties. De meeste patiënten (78%) ondergingen allogene beenmergtransplantatie voor hematologische maligniteiten. Alle patiënten kregen 5 mg/kg/dag itraconazol drank in een eenmalige of gespreide dosis. Door de opzet van de studie kon er geen formele conclusie geformuleerd worden over de werkzaamheid. De vaakst optredende bijwerkingen waarvan aangenomen wordt dat ze zeker of mogelijk verband hielden met itraconazol waren braken, abnormale leverfunctie en abdominale pijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Itraconazol

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De piekplasmaconcentraties worden bereikt binnen 2,5 uur na inname van de drank. Als gevolg van niet-lineaire farmacokinetiek accumuleert itraconazol in plasma bij herhaalde toediening. De steady-state-concentraties worden over het algemeen binnen ongeveer vijftien dagen bereikt, met waarden voor de C_{max} en de AUC van 4 tot 7 maal zo hoog als die na een enkele toediening worden gezien. Na orale toediening van 200 mg eenmaal daags worden steady-state-waarden voor de C_{max} bereikt van ongeveer 2 µg/ml. De terminale halfwaardetijd van itraconazol varieert over het algemeen van 16 tot 28 uur na een eenmalige toediening en loopt op tot 34 tot 42 uur bij herhaalde toediening. Zodra de behandeling is beëindigd, nemen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 tot 14 dagen af tot een bijna ondetecteerbare concentratie, afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling. De gemiddelde totale plasmaklaring van itraconazol na intraveneuze toediening is 278 ml/min. Bij hogere doses neemt de klaring van itraconazol af als gevolg van verzadiging van het levermetabolisme.

Absorptie

Itraconazol wordt na toediening van de drank snel geabsorbeerd. Piek-plasmaconcentraties van itraconazol worden binnen 2,5 uur na toediening van de drank bereikt bij inname zonder voedsel. De absolute biologische beschikbaarheid van itraconazol na inname met voedsel bedraagt ongeveer 55% en wordt met 30% verhoogd als de drank zonder voedsel wordt ingenomen. De blootstelling aan itraconazol met de drank is - als dezelfde dosis van het geneesmiddel wordt gegeven - hoger dan met de capsuleformulering (zie rubriek 4.4).

Distributie

Het grootste gedeelte van itraconazol in het plasma is gebonden aan proteïnen (99,8%) met albumine als voornaamste bindingscomponent (99,6% voor de hydroxy-metabooliet). Het heeft ook een uitgesproken affiniteit voor lipiden. Slechts 0,2% van itraconazol is in het plasma in de vrije vorm aanwezig. Itraconazol wordt verdeeld in een groot schijnbaar volume in het lichaam (> 700 l), wat een uitgebreide distributie in weefsels impliceert: concentraties in de longen, nieren, lever, bot, maag, milt en spieren zijn 2 tot 3 keer zo hoog in vergelijking met de concentraties in het plasma en de opname in keratinebevattende weefsels, in het bijzonder de huid, tot 4 keer zo hoog. De concentraties in de cerebrospinale vloeistof zijn veel lager dan in het plasma, maar er is werkzaamheid aangetoond tegen infecties in de cerebrospinale vloeistof.

Metabolisme

Itraconazol wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd in een groot aantal metabolieten. In-vitrostudies lieten zien dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat betrokken is bij de afbraak van itraconazol. De hoofdm metaboliet is hydroxy-itraconazol dat *in vitro* een aan itraconazol vergelijkbare anti-schimmelwerking heeft. Dalplasmaconcentraties van deze metaboliet zijn ongeveer tweemaal zo hoog als die van itraconazol.

Eliminatie

Itraconazol wordt binnen een week na toediening van de drank voornamelijk uitgescheiden in de vorm van inactieve metabolieten in urine (35%) en met de feces (54%). De renale excretie van itraconazol en de actieve metaboliet hydroxy-itraconazol omvat minder dan 1% van een intraveneuze dosis. Op basis van een orale radioactief *gelabelde* toediening varieert uitscheiding van onveranderd geneesmiddel met de feces van 3% tot 18% van de dosis. Aangezien herverdeling van itraconazol vanuit keratinebevattende weefsels verwaarloosbaar blijkt te zijn, hangt de eliminatie van itraconazol uit deze weefsels samen met regeneratie van de epidermis. In tegenstelling tot in plasma, persisteert de concentratie in de huid gedurende 2 tot 4 weken na beëindiging van een 4 weken durende behandeling en in nagelkeratine – waarin itraconazol al 1 week na het begin van de behandeling gedetecteerd kan worden – gedurende minimaal 6 maanden na het eind van een behandelperiode van 3 maanden.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Itraconazol wordt voornamelijk omgezet in de lever. Een farmacokinetische studie werd uitgevoerd met 6 gezonde proefpersonen en 12 proefpersonen met cirrose. Zij kregen een eenmalige dosis van 100 mg in een capsule. 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 algehele blootstelling aan itraconazol, uitgedrukt in de AUC, was echter bij patiënten met cirrose en gezonde personen vergelijkbaar. Er zijn geen gegevens over langdurig gebruik van itraconazol bij patiënten met cirrose (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Een farmacokinetische studie met een eenmalige dosis van 200 mg itraconazol (vier capsules van 50 mg) werd uitgevoerd bij drie groepen patiënten met nierinsufficiëntie (uremie: $n=7$, hemodialyse: $n=7$, en continue ambulante peritoneaaldialyse: $n=5$). Bij personen met uremie met een gemiddelde creatinineklaring van $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, was de blootstelling (uitgedrukt in de AUC) licht verlaagd in vergelijking met parameters uit een normale populatie. Deze studie toonde geen significant effect aan van hemodialyse of continue ambulante peritoneaaldialyse op de farmacokinetiek van itraconazol (T_{max} , C_{max} , en AUC_{0-8h}). Het verloop van de plasmaconcentratie in de tijd toonde in alle drie de groepen een grote variatie tussen personen.

De gemiddelde terminale halfwaardetijden van itraconazol bij patiënten met lichte (in deze studie gedefinieerd als $CrCl$ 50-79 ml/min), matige (in deze studie gedefinieerd als $CrCl$ 20-49 ml/min), en ernstige nierinsufficiëntie (in deze studie gedefinieerd als $CrCl$ <20 ml/min) waren na een eenmalige intraveneuze toediening vergelijkbaar met die bij gezonde personen (spreiding van gemiddelden 42-49 uur bij patiënten met nierinsufficiëntie, tegenover 48 uur bij gezonde personen). De algehele blootstelling aan itraconazol, uitgedrukt in de AUC, was bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie afgenomen met respectievelijk ongeveer 30% en 40% in vergelijking met personen met een normale nierfunctie.

Gegevens bij patiënten met nierinsufficiëntie tijdens langdurige toediening van itraconazol zijn niet beschikbaar. Dialyse heeft geen invloed op de halfwaardetijd of de klaring van itraconazol of hydroxy-itraconazol (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Er werden twee farmacokinetische studies uitgevoerd bij neutropene kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 14 jaar waarbij 5 mg/kg itraconazol drank één- of tweemaal daags werd toegediend. De

blootstelling aan itraconazol was iets hoger bij oudere kinderen (6 tot 14 jaar) vergeleken met jongere kinderen. Bij alle kinderen werden de werkzame plasmaconcentraties van itraconazol bereikt binnen 3 tot 5 dagen na het begin van de behandeling en deze bleven behouden tijdens de verdere behandeling.

Hydroxypropyl-β-cyclodextrine

De biologische beschikbaarheid van hydroxypropyl-β-cyclodextrine - om itraconazol in drank oplosbaar te maken - na orale toediening is gemiddeld minder dan 0,5% en bij toediening met itraconazol vergelijkbaar met die van hydroxypropyl-β-cyclodextrine alleen. Deze lage biologische beschikbaarheid na orale toediening van hydroxypropyl-β-cyclodextrine verandert niet door de aanwezigheid van voedsel en is vergelijkbaar na eenmalige en herhaalde toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Itraconazol

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

Niet-klinische gegevens van itraconazol gaven geen aanwijzingen voor genotoxiciteit, primaire carcinogeniteit of verminderde vruchtbaarheid. Bij hoge doseringen, van 40 en 80 mg/kg/dag bij ratten (1- en 2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²/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/m²/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.

Hydroxypropyl-β-cyclodextrine

Uit niet-klinische gegevens blijkt geen specifiek risico voor mensen op basis van conventionele onderzoeken van toxiciteit bij herhaalde dosering, van genotoxiciteit en van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. In een carcinogeniteitsstudie bij ratten, produceerde hydroxypropyl-β-cyclodextrine adenocarcinomen in de dikke darm (bij de dosis van 5.000 mg/kg/dag (3-voudige van MRHD van 16 g gebaseerd op mg/m²/dag)) en exocriene pancreasadenocarcinomen (bij alle geteste dosisniveaus 500, 2.000 en 5.000 mg/kg/dag (respectievelijk 0,3-, 1,2- en 3-voudige van MRHD van 16 g gebaseerd op mg/m²/dag)). Deze bevindingen werden niet waargenomen in een vergelijkbare carcinogeniteitsstudie bij muizen. De klinische relevantie van de adenocarcinomen in de dikke darm is laag en het inductiemechanisme van exocriene pancreasadenocarcinomen wordt niet als relevant voor de mens beschouwd.

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/m²/dag). Bij ratten bestond de teratogeniteit uit ernstige skeletafwijkingen; bij muizen bestond dit uit encefalocel 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/m²/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropyl- β (cyclodextrine), sorbitol (vloeibaar niet kristalliserend) E 420, propyleenglycol E 1520, kersenaroma 1 (bevat 1,2-propyleenglycol E 1520 en ethanol), kersenaroma 2 (bevat 1,2-propyleenglycol E 1520), karamelaroma, natriumsaccharine, zoutzuur en natriumhydroxide (voor pH regeling), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar in de ongeopende verpakking.
1 maand na opening van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige, glazen fles met een inhoud van 150 ml, met kindveilige polypropyleen schroefdop sluiting en LDPE ring.

Een maatbekertje met schaalverdeling voor 10 ml wordt bijgeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

SPORANOX drank wordt geleverd in flessen met een kindveilige sluiting die als volgt wordt geopend: duw de schroefdop omlaag terwijl u tegelijkertijd een draaiende beweging maakt, tegen de wijzers van de klok in.

Een maatbekertje wordt bijgeleverd met SPORANOX drank. Gebruik het maatbekertje zoals het op de fles zit. Zorg dat de kant met de maatverdeling (met de kleinste inhoud) naar boven is gericht; dat is de kant die u moet vullen. Als de pijl aan de zijkant naar boven wijst, is de goede kant boven.

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

BE190294

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

19 januari 1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 08/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2023