


<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 1 van 26

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Itraconazol Aurobindo bevat 100 mg itraconazol per capsule.

Elke capsule bevat maximaal 242 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Opaque groene capsule met geel-beige bolvormige microgranules.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS


### 4.1 Therapeutische indicaties

- Vulvovaginale candidose, spruw, dermatomycosen veroorzaakt door dermatofyten en gisten en pityriasis versicolor.
- Lymfocutane sporotrichose, paracoccidioidomycose, blastomycose (bij immunocompetente patiënten) en histoplasmose.
- Itraconazol kan worden toegepast bij patiënten met systemische aspergillose die refractair of intolerant zijn gebleken voor een adequate standaardtherapie met amfotericine.
- Onychomycosen veroorzaakt door dermatofyten en gisten.
- Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antischimmel middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

- Vulvovaginale candidose: tweemaal 2 capsules (200 mg) met een tussenpoos van 10 à 12 uur of gedurende 3 dagen eenmaal daags 2 capsules.
- Spruw: 1 capsule (100 mg) per dag gedurende 2 weken.
- Tinea corporis, tinea cruris: 1 capsule (100 mg) per dag gedurende 2 weken.
- Tinea pedis, tinea manus: 1 capsule (100 mg) per dag gedurende 4 weken.
- Pityriasis versicolor: 2 capsules (200 mg) eenmaal per dag gedurende 1 week.
- Onychomycose:
  - *pulstherapie*  
Een puls bestaat uit tweemaal per dag twee capsules (400 mg/dag) gedurende een week, gevolgd door een periode van drie medicatievrije weken. In totaal worden 3 pulsen gegeven.
  - *continue behandeling*  
Eenmaal per dag twee capsules (200 mg/dag) gedurende 3 maanden.
  - Het klinisch resultaat neemt nog sterk toe na het beëindigen van de medicatie als de nagel verder uitgroeit.
- Lymfocutane sporotrichose\*: 1 capsule (100 mg) per dag gedurende 3 maanden.

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 2 van 26

- Paracoccidioidomycose\*: 1 capsule (100 mg) per dag gedurende 6 maanden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van itraconazol capsules bij deze dosering bij aids-patiënten.
- Blastomycose\*: 1 capsule (100 mg) per dag, eventueel te verhogen tot 2 capsules (200 mg) tweemaal per dag gedurende 6 maanden.
- Histoplasmose\*: 2 capsules (200 mg) eenmaal per dag, eventueel te verhogen tot 2 capsules (200 mg) tweemaal per dag gedurende 8 maanden.
- Systemische aspergillose: 2 capsules (200 mg) eenmaal per dag totdat de kweken negatief zijn of de letsels zijn verdwenen. Bij invasieve infectie starten met een dosering van 2 capsules (200 mg) driemaal per dag gedurende 4 dagen en daarna overgaan op 2 capsules (200 mg) tweemaal per dag tenminste tot het einde van de neutropenie.

\*) De aangegeven behandelingsduur is een gemiddelde en kan variëren afhankelijk van de ernst van de aandoening of klinische en mycologische genezing.

Verwijdering van itraconazol uit huid en nagels is langzamer dan uit het plasma.

Bij schimmelinfecties van de huid worden optimale klinische en mycologische resultaten 2-4 weken na het beëindigen van de therapie bereikt; bij infecties van de nagels is dat 6-9 maanden.

#### Pediatrische patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van itraconazol capsules bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik van itraconazol bij pediatriche patiënten is niet aangeraden, tenzij 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).

#### Ouderen

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


#### Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie.

#### Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie; er werd een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze patiënten bij gebruik van de capsules. 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

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2412      Pag. 3 van 26

Bij het behandelen van patiënten met ernstige schimmelinfecties of bij het toedienen van itraconazol 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.

#### Wijze van toediening

Itraconazol capsules moeten tijdens of direct na de 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 itraconazol capsules met een koolzuurhoudende drank (pH lager dan 3,0) in te nemen (zoals cola) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Itraconazol capsules mogen niet worden ingenomen door patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen of congestief hartfalen in de anamnese, behalve in het geval van behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Itraconazol capsules mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (met uitzondering van levensbedreigende situaties) (zie rubriek 4.6). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die itraconazol gebruiken, dienen maatregelen te nemen voor goede anticonceptie. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het eind van de behandeling met itraconazol.
- Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten is gecontra-indiceerd bij het gebruik van itraconazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Daartoe behoren:

<b>Analgetica; Anesthetica</b>		
Ergotalkaloiden (bijv. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine)		
<b>Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik</b>		
Isavuconazol		
<b>Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen</b>		
Halofantrine		
<b>Antihistaminica voor systemisch gebruik</b>		
Astemizol	Mizolastine	Terfenadine
<b>Antineoplastische middelen</b>		
Irinotecan	Venetoclax (bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax)	
<b>Antitrombotica</b>		
Dabigatran	Ticagrelor	
<b>Antivirale middelen voor systemisch gebruik</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)		
<b>Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva;</b>		

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 4 van 26

<b>Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica</b>		
Aliskiren	Eplerenon	Kinidine
Bepridil	Finerenon	Ranolazine
Disopyramide	Ivabradine	Sildenafil (pulmonale hypertensie)
Dofetilide	Lercanidipine	
Dronedaron	Nisoldipine	
<b>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</b>		
Cisapride	Domperidon	Naloxegol
<b>Immunosuppressiva</b>		
Voclosporine		
<b>Lipidemodificerende middelen</b>		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
<b>Psychoanaleptica; Psycholeptica (bijv. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)</b>		
Lurasidon	Pimozide	Sertindol
Midazolam (oraal)	Quetiapine	Triazolam
<b>Urologische middelen</b>		
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).
<b>Overige geneesmiddelen en andere stoffen</b>		
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


##### Kruisovergevoeligheid

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

##### Effecten op het hart

In een studie met intraveneus itraconazol bij gezonde vrijwilligers werd een tijdelijke, asymptomatische vermindering van de ejectiefractie van het linkerventrikel waargenomen die verdween vóór de volgende infusie. De klinische relevantie van deze bevindingen met de orale vorm is niet bekend.

Itraconazol blijkt een negatief inotropo effect te hebben en is in verband gebracht 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.

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 5 van 26

Itraconazol mag niet worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of 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 worden gehouden met factoren zoals de ernst van de indicatie, de dosering (bijv. totale dagelijkse dosis) en duur van de behandeling en de individuele risicofactoren voor hartfalen. Deze risicofactoren zijn onder andere hartziekte zoals ischemische hartziekte en hartklepaandoeningen; belangrijke longziekten zoals chronische obstructieve longziekte; en nierfalen en andere oedemateuze aandoeningen. Dergelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van congestief hartfalen, ze moeten met voorzichtigheid worden behandeld en moeten tijdens de behandeling gevolgd worden op tekenen van congestief hartfalen; indien dergelijke symptomen optreden gedurende de behandeling moet met itraconazol worden gestopt.

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

#### Effecten op de lever

Tijdens het gebruik van itraconazol hebben zich zeer zeldzame gevallen van ernstige levertoxiciteit voorgedaan, waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen. De meeste van deze gevallen betroffen patiënten die voorafgaand 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. 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; een paar zelfs al in de eerste week. Er dient dan ook te worden overwogen om de leverfuncties van patiënten die met itraconazol worden behandeld, regelmatig te controleren. De patiënten dienen tevens te worden geïnstrueerd signalen en symptomen die op hepatitis kunnen wijzen, zoals anorexia, misselijkheid, braken, vermoeidheid, buikpijn of donkere urine, onmiddellijk aan de arts te melden. Bij deze patiënten dient de behandeling onmiddellijk gestaakt te worden en dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd.

#### Verminderde zuurgraad van de maag


De absorptie van itraconazol uit Itraconazol capsules is verminderd als de zuurgraad van de maag verlaagd is. 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 itraconazol met een koolzuurhoudende drank in te nemen (zoals cola). De antimycotische activiteit moet gemonitord worden en de dosis van itraconazol moet worden verhoogd als dat noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.5).

#### Pediatrische patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van itraconazol capsules bij kinderen zijn beperkt. Itraconazol capsules dienen niet bij kinderen te worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

#### Ouderen

Er zijn slechts in beperkte mate klinische gegevens over het gebruik van itraconazol capsules bij oudere patiënten. Het wordt aangeraden itraconazol capsules alleen te gebruiken bij deze patiënten als vastgesteld is dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de potentiële risico's. In het algemeen wordt aanbevolen bijzondere aandacht te besteden aan de dosiskeuze bij een oudere patiënt, waarbij rekening

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 6 van 26

wordt gehouden met de hogere frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en met een gelijktijdige aandoening of andere medicamenteuze therapie (zie rubriek 4.4).

#### Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. Aanbevolen wordt om patiënten met een afgenomen leverfunctie die itraconazol gebruiken, zorgvuldig te monitoren. Als men beslist om een therapie in te stellen met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, wordt aanbevolen rekening te houden met de verlengde eliminatiehalfwaardetijd van itraconazol, waargenomen in de studie met eenmalige orale toediening van itraconazol harde capsules bij patiënten met cirrose (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met verhoogde of abnormale leverenzymwaarden of een bestaande leveraandoening, of bij patiënten die een leveraandoening hebben doorgemaakt door het gebruik van andere geneesmiddelen, dient niet met de behandeling te worden begonnen, tenzij de verwachte voordelen groter zijn dan het risico op leverletsel. Bij patiënten met een leverfunctieafwijkingen of die een levertoxiciteit hebben doorgemaakt bij gebruik van andere geneesmiddelen dient de leverfunctie regelmatig te worden gecontroleerd.

#### Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er werd een grote interindividuele variatie in de plasmaconcentratie waargenomen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol kan lager zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aanpassing van de dosis kan worden overwogen of overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

#### Gehoorgeverlies

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

#### Immuungecompromitteerde patiënten


In sommige immuungecompromitteerde patiënten (neutropenie, aids of orgaan getransplanteerde patiënten) kan de biologische beschikbaarheid van oraal itraconazol zijn verlaagd. Het verdient daarom aanbeveling om bij deze patiënten de plasmaconcentratie van itraconazol te volgen en de dosis zo nodig te verhogen.

#### Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties

Gelet op de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) wordt het gebruik van itraconazol capsules niet aangeraden voor de start van de behandeling van patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties.

#### Aidspatiënten

Bij aidspatiënten die een behandeling gekregen hebben voor een systemische schimmelinfectie zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmose of cryptococcosis (meningeaal en niet-meningeaal) en van wie verwacht wordt dat ze een risico lopen op een relapse, dient de behandelend arts de noodzaak van het voortzetten van de behandeling te evalueren.

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 7 van 26

### Cystische fibrose

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

### Neuropathie

Als er een neuropathie optreedt die mogelijk aan itraconazol is toe te schrijven, dient de behandeling te 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 itraconazol behandeling 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 de productinformatie van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel raadplegen 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.

Langdurig gebruik (langer dan 6 maanden aaneengesloten of cumulatief langer dan 6 maanden) wordt afgeraden, tenzij er therapeutisch geen alternatief voorhanden is.

### Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit


Bij het behandelen van patiënten met ernstige schimmelinfecties of bij het toedienen van itraconazol capsules 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.

### Itraconazol Aurobindo 100 mg capsules bevatten 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*).

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 8 van 26

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).



<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 9 van 26

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


<b>Voorbeelden van geneesmiddelen (per orale [p.o.] enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse</b>	<b>Verwacht/Mogelijk effect op itraconazolconcentraties (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)</b>	<b>Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)</b>
<b>Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen</b>		
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 <sub>max</sub> ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niet aangeraden
Ciprofloxacine p.o. 500 mg b.i.d. (tweemaal daags)	Itraconazol C <sub>max</sub> ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Gebruiken met voorzichtigheid
Erythromycine 1 g	Itraconazol C <sub>max</sub> ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Gebruiken met voorzichtigheid
Clarithromycine p.o. 500 mg b.i.d.	Itraconazol C <sub>max</sub> ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Anti-epileptica</b>		
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 <sub>max</sub> ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxy-itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Niet aangeraden
<b>Antineoplastische middelen</b>		
Idelalisib	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal idelalisib waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Antivirale middelen voor systemisch gebruik</b>		
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 <sub>max</sub> ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroxy-itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Niet aangeraden
Nevirapine p.o. 200 mg q.d.	Itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niet aangeraden
Cobicistat, darunavir ( <i>geboost</i> ), elvitegravir ( <i>geboost</i> met ritonavir), fosamprenavir	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van	Gebruiken met voorzichtigheid

Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard	RVG 107049	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2412    Pag. 10 van 26


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)
(geboost met ritonavir), ritonavir, saquinavir (geboost met ritonavir)	itraconazol verhogen.	
Indinavir p.o. 800 mg t.i.d. (driemaal daags)	Itraconazolconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Calciumkanaalblokkers</b>		
Diltiazem	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal diltiazem waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Geneesmiddelen voor maagzuurgerelateerde aandoeningen</b>		
Antacida (aluminium-, calcium-, magnesium- of natriumbicarbonaat), H <sub>2</sub> -receptorantagonisten (bijv. cimetidine, ranitidine), protonpompremmers (bijv. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itraconazol C <sub>max</sub> ↓, AUC ↓	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel</b>		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg b.i.d.	Itraconazolconcentratie ↓	Niet aangeraden
<b>Overige</b>		
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)
<b>Analgetica; Anesthetica</b>		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylelrgometrine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2412      Pag. 11 van 26

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 <sub>max</sub> ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51%	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik</b>		
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
<b>Anti-epileptica</b>		
Carbamazepine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van carbamazepine.	Niet aangeraden
<b>Anti-inflammatoire en antireumatische middelen</b>		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C <sub>max</sub> ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen</b>		
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 <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 96%	Gebruiken met voorzichtigheid


<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2412      Pag. 12 van 26

<b>Antihistaminica voor systemisch gebruik</b>		
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
<b>Antineoplastische middelen</b>		
Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan.	Gecontra-indiceerd
Venetoclax	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van venetoclax.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie tijdens de startfase en de dosistitratiefase van venetoclax. In andere gevallen: niet aangeraden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. Raadpleeg de productinformatie van venetoclax.
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab-emtansine, vinca-alkaloïden (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


<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		

Rev.nr. 2412 Pag. 13 van 26

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
<b>Antitrombotica</b>		
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
<b>Antivirale middelen voor systemisch gebruik</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Itraconazol kan de paritaprevirconcentraties verhogen.	Gecontra-indiceerd
Elbasvir/grazoprevir, tenofovirafenamidofumaraat (TAF), tenofoviridisoproxilfumaraat (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
<b>Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica)</b>		
Bepidil, disopyramide, dofetilide, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradine, lercanidipine, nisoldipine, ranolazine, sildenafil (pulmonale hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd


<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2412      Pag. 14 van 26

Aliskiren 150 mg	Aliskiren C <sub>max</sub> ↑ 5,8-voudig, AUC ↑ 6,5-voudig	Gecontra-indiceerd
Kinidine 100 mg	Kinidine C <sub>max</sub> ↑ 59%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gecontra-indiceerd
Felodipine 5 mg	Felodipine C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>max</sub> ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Gebruiken met voorzichtigheid
Nadolol 30 mg	Nadolol C <sub>max</sub> ↑ 4,7-voudig, AUC ↑ 2,2-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Corticosteroiden voor systemisch gebruik; Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen</b>		
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 <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 3,3-voudig Dexamethason p.o.: C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>max</sub> ↑ 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
<b>Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes</b>		
Repaglinide 0,25 mg	Repaglinide C <sub>max</sub> ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Gebruiken met voorzichtigheid
Saxagliptine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van saxagliptine.	Gebruiken met voorzichtigheid

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2412      Pag. 15 van 26


**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
<b>Immunosuppressiva</b>		
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
<b>Lipidemodificerende middelen</b>		
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
<b>Psychoanaleptica; Psycholeptica (bijv. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)</b>		
Lurasidon, pimozone, quetiapine, sertindol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd


<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 16 van 26

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
<b>Ademhalingsstelsel: Andere producten voor het ademhalingsstelsel</b>		
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
<b>Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem; andere gynaecologische middelen</b>		
Cabergoline, diénoGEST, ulipristal	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
<b>Urologische middelen</b>		
Avanafil, dapoxetine, darifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd



<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 17 van 26

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
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
<b>Overige geneesmiddelen en andere stoffen</b>		
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.

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 18 van 26

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

Itraconazol 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 itraconazol gedurende het eerste trimester van de zwangerschap – voornamelijk bij patiënten met een kortdurende behandeling voor vulvovaginale candidose – lieten geen verhoogd risico op misvormingen in vergelijking met controlepersonen 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 itraconazol gebruiken, dienen adequate contraceptieve maatregelen te treffen tot aan de menstruatieperiode na het beëindigen van de itraconazol behandeling.


##### Borstvoeding

Itraconazol wordt in zeer geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. De verwachte voordelen van behandeling met itraconazol capsules dienen daarom te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van borstvoeding. Bij twijfel dienen de patiënten geen borstvoeding te 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

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		
		Rev.nr. 2412      Pag. 19 van 26

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

## 4.8 Bijwerkingen

### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel n het veiligheidsprofiel het veiligheidsprofiel*

De meest frequent gemelde bijwerkingen met itraconazol capsules 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 8.499 patiënten behandeld met itraconazol voor de behandeling van dermatomycoses of onychomycosis en uit spontane meldingen.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer per orgaanklasse. Binnen elk van deze klassen worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie volgens de systematiek: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sinusitis, bovenste luchtweginfectie, rinitis	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Leukopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Overgevoeligheid*	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Hypertriglyceridemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn		Tremor, paresthesie, hypoesthesie, dysgeusie
<b>Oogaandoeningen</b>			Visuele stoornissen (waaronder diplopie en wazig zien)
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Tijdelijk of blijvend gehoorverlies*, tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>			Congestief hartfalen*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</b>			Dyspneu
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Abdominale pijn, nausea	Diarree, braken, constipatie, dyspepsie,	Pancreatitis

Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard	RVG 107049	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2412      Pag. 20 van 26

Systeem/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )
		flatulentie	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Leverfunctie afwijkend	Ernstige hepatotoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen)*, hyperbilirubinemie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Urticaria, rash, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, fotosensitiviteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Pollakisurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Menstruatiestoornissen	Erectiele disfunctie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			Oedeem
<b>Onderzoeken</b>			Bloed creatininefosfokinase verhoogd

\*Zie rubriek 4.4

#### *Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen*

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

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** granulocytopenie, trombocytopenie

**Immuunsysteemaandoeningen:** anafylactoïde reactie

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** hyperglykemie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie

**Psychische stoornissen:** verwarde toestand

**Zenuwstelselaandoeningen:** perifere neuropathie\*, duizeligheid, somnolentie

**Hartaandoeningen:** hartfalen, falen linkerventrikel, tachycardie

**Bloedvataandoeningen:** hypertensie, hypotensie

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

**Maagdarmsstelselaandoeningen:** maagdarmsstelselaandoening

**Lever- en galaandoeningen:** leverfalen\*, hepatitis, geelzucht

**Huid- en onderhuidaandoeningen:** rash erythemateus, hyperhidrose


**Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:** myalgie, artralgie

**Nier- en urinewegaandoeningen:** nierfunctie verminderd, urine-incontinentie

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

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

*Pediatrische patiënten*

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 21 van 26

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

Op basis van de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies waren de 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **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.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Antimycoticum voor systemisch gebruik, triazol derivaat.

ATC code: J02A C02.

#### Werkingsmechanisme

Itraconazol remt 14 $\alpha$ -demethylase van de schimmel, wat leidt tot depletie van ergosterol en een verstoorde membraansynthese door de schimmels.


#### PK/PD-relatie

De PK/PD-relatie van itraconazol is, net als die van andere triazolen, niet goed bekend. Daar komt bij dat de farmacokinetiek van antimycotica niet duidelijk is.

#### Mechanisme(s) van resistentie

Resistentie van schimmels tegen azolen blijkt zich langzaam te ontwikkelen en is vaak het resultaat van diverse genetische mutaties. De volgende mechanismen zijn beschreven.

- Overexpressie van ERG11, het gen dat de genetische code bevat voor 14-alfa-demethylase (het doelenzym);

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 22 van 26

- Puntmutaties in ERG11 die leiden tot verminderde affiniteit van 14-alfa-demethylase voor itraconazol;
- Overexpressie van de ‘drug-transporter’, leidend tot versterkte uittreding van itraconazol uit de schimmelcellen (d.w.z. dat itraconazol zijn doel niet kan bereiken);

Kruisresistentie. Kruisresistentie tussen vertegenwoordigers van de klasse der azolen is waargenomen bij *Candida* species, ofschoon resistentie tegen één vertegenwoordiger van de klasse niet noodzakelijkerwijs betekent dat het organisme ook resistent is tegen andere azolen.

#### Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor Itraconazol interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

De gevoeligheid *in-vitro* van schimmels voor itraconazol hangt af van de grootte van het inoculum, de incubatietemperatuur, de groeifase van de schimmel en van het gebruikte kweekmedium. Derhalve kan de minimale inhibitoire concentratie van itraconazol sterk uiteenlopen.

Gevoeligheid in onderstaande tabel is gebaseerd op MIC<sub>90</sub> < 1 mg itraconazol/L. Er is geen correlatie tussen de gevoeligheid *in vitro* en klinische werkzaamheid.

#### **Gewoonlijk gevoelige soorten**


*Aspergillus* spp.<sup>2</sup>  
*Blastomyces dermatitidis*<sup>1</sup>  
*Candida albicans*  
*Candida parapsilosis*  
*Cladosporium* spp.  
*Coccidioides immitis*<sup>1</sup>  
*Cryptococcus neoformans*  
*Epidermophyton floccosum*  
*Fonsecaea* spp.<sup>1</sup>  
*Geotrichum* spp.  
*Histoplasma* spp.  
*Malassezia* (formerly *Pityrosporum*) spp.  
*Microsporum* spp.  
*Paracoccidioides brasiliensis*<sup>1</sup>  
*Talaromyces* (vroeger *Penicillium*) *marneffe*<sup>1</sup>  
*Pseudallescheria boydii*  
*Sporothrix schenckii*  
*Trichophyton* spp.

#### **Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn**

*Candida glabrata*<sup>3</sup>  
*Candida krusei*  
*Candida tropicalis*<sup>3</sup>

#### **Organismen met inherente resistentie**

*Absidia* spp.  
*Fusarium* spp.

Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard	RVG 107049	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2412      Pag. 23 van 26

Mucor spp.

Rhizomucor spp.

Rhizopus spp.

*Scedosporium proliferans*

Scopulariopsis spp.

<sup>1</sup> Deze organismen kan men tegenkomen bij patiënten die buiten Europa hebben gereisd.

<sup>2</sup> Er is melding gemaakt van itraconazol-resistente stammen van *Aspergillus fumigatus*.

<sup>3</sup> Van nature middelmatige gevoeligheid.

### Pediatrische patiënten

De verdraagbaarheid en veiligheid van itraconazol (orale oplossing) werd onderzocht bij profylaxe van schimmelinfecties bij 103 neutropene kinderen in de leeftijd van 0 tot 14 jaar (gemiddeld 5 jaar) in een open-label ongecontroleerde fase III klinische studie. De meeste patiënten (78%) ondergingen allogene beenmergtransplantatie in verband met hematologische maligniteiten. Alle patiënten kregen itraconazol (orale oplossing) 5 mg/kg/dag in één enkelvoudige of verdeeld over meerdere doses. Door het ontwerp van de studie, konden geen formele conclusies met betrekking tot werkzaamheid worden getrokken. De meest voorkomende bijwerkingen die als (mogelijk) gerelateerd aan itraconazol werden beschouwd waren braken, abnormale leverfunctie en abdominale pijn.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Itraconazol wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Piek-plasmaconcentraties van het onveranderde geneesmiddel worden bereikt binnen 2 tot 5 uur na de inname van de orale dosis. De absolute biologische beschikbaarheid van itraconazol bedraagt ongeveer 55%. De orale biologische beschikbaarheid is maximaal als de capsules onmiddellijk na de maaltijd worden ingenomen. Steady-state concentraties worden bereikt binnen 15 dagen, 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 1 x per dag, 200 mg 1x per dag en 200 mg 2x per dag. De farmacokinetiek van itraconazol wordt gekarakteriseerd door niet-lineariteit en vertoont, als gevolg daarvan, accumulatie in plasma na herhaalde toediening.


### 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 aanwezig in de vrije vorm. 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 als de overeenkomstige concentraties in het plasma. Aangezien redistributie van itraconazol uit keratineweefsels verwaarloosbaar is, is eliminatie van itraconazol uit deze weefsels gerelateerd aan regeneratie van de epidermis. In tegenstelling tot in plasma, blijft de concentratie in huid gedurende 2 tot 4 weken na beëindiging van een 4-weekse behandeling gehandhaafd en in nagelhoornstof – waar itraconazol al na 1 week na het begin van de behandeling aantoonbaar is – gedurende minstens 6 maanden na het einde van een behandelperiode van 3 maanden.

### Biotransformatie

Itraconazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever voornamelijk door het enzym CYP 3A4. De hoofdmoleet is hydroxy-itraconazol dat in vitro een aan itraconazol vergelijkbare anti-schimmelwerking heeft. Plasmaconcentraties van de actieve moleet van itraconazol, hydroxy-itraconazol, zijn ongeveer tweemaal hoger dan itraconazol plasmaconcentraties.

### Eliminatie

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 24 van 26

Itraconazol wordt voor ongeveer 35% van de dosis uitgescheiden in urine en voor ongeveer 54% met de feces, voornamelijk als inactieve metabolieten. De renale excretie van het intact itraconazol en hydroxy-itraconazol bedraagt minder dan 1% van de dosis, en de fecale excretie van het intact itraconazol varieert tussen de 3–18% van de dosis.

De gemiddelde terminale halfwaardetijd van itraconazol is ongeveer 17 uur na enkelvoudige toediening en ongeveer 35 uur bij steady-state. Itraconazol klaring na een enkelvoudige dosering is ca 312 ml/min, wat vermindert bij herhaald doseren (ca 20-25% bij verdubbeling van de dosis) door een verzadigbaar mechanisme van zijn hepatisch metabolisme.

### Speciale populaties

#### *Leverinsufficiëntie*

Een farmacokinetische studie met één enkele toediening van 100 mg itraconazol (één capsule van 100 mg) werd uitgevoerd met 6 gezonde proefpersonen en 12 proefpersonen met cirrose. Tussen deze twee groepen werden geen statistisch significante verschillen in  $AUC_{\infty}$  waargenomen. Een statistisch significante vermindering van de gemiddelde  $C_{max}$  (47%) en een tweevoudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd ( $37 \pm 17$  versus  $16 \pm 5$  uur) van itraconazol werden waargenomen bij proefpersonen met cirrose in vergelijking met de gezonde proefpersonen. Er zijn geen gegevens over langdurig gebruik van itraconazol bij patiënten met cirrose.

#### *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.

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.


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 zijn twee farmacokinetische studies uitgevoerd in neutropene kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 14 jaar, die een- of tweemaal daags 5 mg/kg itraconazol (orale oplossing) kregen. De blootstelling



<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 25 van 26

aan itraconazol was iets hoger in oudere kinderen (6 tot 14 jaar) vergeleken met jongere kinderen. Bij alle kinderen werden werkzame plasmaconcentraties van itraconazol bereikt binnen 3 tot 5 dagen na start van de behandeling en deze werden gehandhaafd gedurende de behandeling.

### 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/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/dag) en bij muizen vanaf 80 mg/kg/dag (éénmaal de MRHD, gebaseerd op mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/dag).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose (E464)  
 Poloxameer  
 Sugar spheres

#### Capsulewand


Chinolinegeel (E104)  
 Gelatine  
 Indigokarmijn (E132)  
 Titaandioxide (E171)

#### Sugar spheres

Maïszetmeel  
 Saccharose

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gegevens over bekend.

<b>Itraconazol Aurobindo 100 mg, capsules, hard</b>	<b>RVG 107049</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2412      Pag. 26 van 26

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met capsules in Al/PVC-LDPE-PVDC blisterverpakking.

Doos met capsules in Al/PVC-LDPE-PVDC EAV.

Er zijn kartonnen doosjes met 4, 14, 15, 16, 28, 30, 32, 60 en 100 capsules in blisterverpakking.

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Niet van toepassing.

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**

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 107049

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 september 2013

Datum van laatste verlenging: 11 september 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst wijziging betreft de rubriek 6.3: 14 januari 2025