SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazol 10 mg/ml Focus Care, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml Itraconazol Focus Care drank bevat 10 mg itraconazol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke ml drank bevat: 171,97 mg sorbitol (E420), 0,7124 mg natrium, 400 mg cyclodextrines (E459) en 40,92 mg propyleenglycol (E1520).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.
Itraconazol drank is een heldere, kleurloze tot gele oplossing met een geur van kersen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Itraconazol 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/µl) 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 de 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 (20 ml) 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 (10-20 ml) 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 (40 ml) niet langer dan 14 dagen te worden gebruikt.

- Profylaxe voor schimmelinfecties: 5 mg/kg (0,5 ml/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/µl bedroeg. De behandeling werd voortgezet totdat de neutrofielen weer een normale waarde hadden bereikt (d.w.z. > 1000 cellen/µl).

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-intestinaal letsel, diarree en wanneer Itraconazol 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 deze drank als schimmelprofylaxe 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 Itraconazol drank bij kinderen is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubrieken 4.4 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Het gebruik van Itraconazol 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 (0,5 ml/kg) lichaamsgewicht per dag, toegediend over twee innamen (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij ouderen
Aangezien de klinische gegevens over het gebruik van Itraconazol drank bij oudere patiënten beperkt zijn, verdient het aanbeveling om de oplossing alleen te gebruiken als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aanbevolen om in de dosisselectie voor een oudere patiënt rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier-, of hartfunctie en met co-morbiditeit en comedicatie (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 (zie rubriek 5.2).

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 formulering in capsulevorm (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. Een aanpassing van de

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Itraconazol 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).
- Itraconazol drank mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden voor niet-levensbedreigende indicaties (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten is gecontra-indiceerd bij het gebruik van Itraconazol drank (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Daartoe behoren:

Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine)		
Antibacteriële medicijnen voor systemisch gebruik; Anti-mycobacteriële medicijnen; Antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol		
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine		
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol	Mizolastine	Terfenadine
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Venetoclax (bij patiënten met chronische lymfatische leukemie gedurende initiatie en de dosis titratie fase 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
Psycho-analeptica; 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 tot 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 deze drank als schimmelprofylaxe 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 azolantischimmelmiddelen. Vandaar dat men de nodige voorzichtigheid in acht dient te nemen bij het voorschrijven van Itraconazol drank aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azolderivaten.

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

Itraconazol blijkt een negatief inotroop 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 (40 ml) dan bij lagere doseringen, wat doet vermoeden dat het risico van hartfalen kan toenemen met de totale dagelijkse dosis itraconazol.

Itraconazol mag niet worden gebruikt bij patiënten met hartfalen of een voorgeschiedenis van 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 dosis en de duur van de behandeling en de individuele risicofactoren voor hartfalen. Dergelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van hartfalen, ze moeten met voorzichtigheid worden behandeld en moeten tijdens de behandeling gevolgd worden op tekenen van hartfalen; indien dergelijke symptomen optreden gedurende de behandeling moet met Itraconazol drank worden gestopt.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblokkers (zie rubriek 4.5).

Effecten op de lever
Tijdens het gebruik van Itraconazol 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; 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 onmiddellijk aan de arts te rapporteren, zoals anorexia, misselijkheid, braken, vermoeidheid, abdominale pijn of donkere urine. Bij deze patiënten dient de behandeling onmiddellijk gestaakt te worden en dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd. De meeste gevallen van ernstige hepatotoxiciteit betroffen 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 Itraconazol drank bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik bij pediatrische patiënten wordt niet aangeraden, tenzij is vastgesteld dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Gebruik bij ouderen
Gezien de beperkte klinische gegevens over het gebruik van Itraconazol drank bij ouderen, wordt het gebruik bij deze patiënten slechts aangeraden als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aanbevolen om in de dosisselectie voor een oudere patiënt rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier-, of hartfunctie en met comorbiditeit en comedicatie.

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 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 aanbevolen 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 Itraconazol drank ten stelligste afgeraden, tenzij er sprake is van een ernstige of levensbedreigende situatie waarin het verwachte voordeel opweegt tegen het risico. Het wordt aanbevolen 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
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 formulering in capsulevorm (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. Een aanpassing van de dosis of de overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

Profylaxe bij neutropene patiënten
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 Itraconazol drank overwogen te worden.

Behandeling van ernstig neutropene patiënten
Itraconazol drank werd voor de behandeling van orale en/of oesofageale candidose niet onderzocht bij ernstig neutropene patiënten. Gezien de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) wordt Itraconazol drank niet aangeraden voor initiatie van de behandeling van patiënten die een direct risico op systemische candidose hebben.

Gehoorverlies
Voorbijgaand of permanent gehoorverlies is gemeld bij patiënten die behandeld werden met itraconazol. Bij verschillende van deze meldingen betrof het gelijktijdig gebruik van kinidine, wat gecontra-indiceerd is (zie rubrieken 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 Itraconazol drank, dan moet worden overwogen om over te schakelen naar itraconazol IV of een alternatieve therapie.

Neuropathie
Als er een neuropathie optreedt die mogelijk aan de Itraconazol drank 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 Candidaspecies, 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 plasmaspiegels van itraconazol en derhalve tot falen van de behandeling. Daarnaast kan het gebruik van itraconazol met sommige CYP3A4-substraten leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen en tot ernstige en/of potentieel levensbedreigende bijwerkingen, zoals QT-verlenging en ventriculaire tachyaritmieën inclusief voorvallen van 'torsade de pointes', een potentieel dodelijke aritmie. De voorschrijver moet de productinformatie raadplegen van de comedicatie 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 aanbevolen of die met voorzichtigheid gebruikt moeten worden in combinatie met itraconazol, zie rubrieken 4.3 en 4.5.

Uitwisselbaarheid
Het wordt niet aanbevolen Itraconazol capsules en Itraconazol drank onderling uit te wisselen. De reden hiervan is dat bij dezelfde dosis de blootstelling aan het geneesmiddel hoger is met de drank dan met de capsules.

Hulpstoffen van Itraconazol Focus Care
Sorbitol (E420): Dit geneesmiddel bevat 6878,76 mg sorbitol in elke dosis van 40 ml, wat overeenkomt met 171,97 mg/ml. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en met de 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.

Natrium: Dit geneesmiddel bevat 1,2 mmol (of 28,45 mg) natrium per 40 ml, wat overeenkomt met 1,43% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Cyclodextrines (E459): Dit geneesmiddel bevat 16.000 mg cyclodextrines in elke dosis van 40 ml overeenkomend met 400 mg/ml. Cyclodextrines zijn hulpstoffen die de eigenschappen (zoals toxiciteit of huidpenetratie) van de werkzame stof en andere geneesmiddelen kunnen beïnvloeden. Bij de ontwikkeling en veiligheidsbeoordeling van het geneesmiddel is rekening gehouden met veiligheidsaspecten van Cyclodextrines en deze staan duidelijk vermeld in de SmPC. Cyclodextrines kunnen spijsverteringsproblemen veroorzaken, zoals diarree.

Propyleenglycol (E1520): dit geneesmiddel bevat 1636,8 mg propyleenglycol in elke dosis van 40 ml, wat overeenkomt met 40,92 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Itraconazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4. Andere stoffen die ofwel deze metabole route gemeen hebben ofwel de activiteit van CYP3A4 wijzigen, kunnen invloed hebben op de farmacokinetiek van itraconazol. Itraconazol is een sterke CYP3A4-remmer en, een P-glycoproteïneremmer en een remmer van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP –*Breast Cancer Resistance Protein)*

Itraconazol kan de farmacokinetiek van andere stoffen die deze metabole route of deze eiwittransporterroute gemeen hebben wijzigen.

Voorbeelden van geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op de plasmaconcentratie van itraconazol worden per geneesmiddelenklasse weergegeven in tabel 1 hieronder. Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden beïnvloed, worden weergegeven in tabel 2 hieronder. Door de hoeveelheid interacties zijn de mogelijke wijzigingen in veiligheid of werkzaamheid van de interagerende geneesmiddelen niet opgenomen. Gelieve de productinformatie van het interagerende geneesmiddel te lezen voor meer informatie.
De lijst met voorbeelden van interacterende 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

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 eenmaal daags	Itraconazol AUC ↓	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg eenmaal daags	Itraconazol C_{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niet aangeraden

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)**
Ciprofloxacine p.o. 500 mg tweemaal daags	Itraconazol C_{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Gebruiken met voorzichtigheid
Erythromycine 1 g	Itraconazol C_{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Gebruiken met voorzichtigheid
Clarithromycine p.o. 500 mg tweemaal daags	Itraconazol C_{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine, fenobarbital	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verlagen deze geneesmiddelen waarschijnlijk de concentraties van itraconazol	Niet aangeraden
Fenytoïne p.o. 300 mg eenmaal daags	Itraconazol C_{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxy-itraconazol C_{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Niet aangeraden
Antineoplastische middelen		
Idelalisib	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal idelalisib waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen	Gecontra-indiceerd
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C_{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroxy-itraconazol C_{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Niet aangeraden
Nevirapine p.o. 200 mg eenmaal daags	Itraconazol C_{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niet aangeraden
Cobicistat, darunavir (*geboost*), elvitegravir (*geboost* met ritonavir), fosamprenavir (*geboost* met ritonavir), ritonavir, saquinavir (*geboost* met ritonavir)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg driemaal daags	Itraconazolconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Calciumkanaalblokkers		
Diltiazem	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal diltiazem waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen voor maagzuurgerelateerde aandoeningen		
Antacida (aluminium-, calcium-, magnesium- of natriumbicarbonaat), H2-receptorantagonisten (bijv.	Itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓	Gebruiken met voorzichtigheid

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)
cimetidine, ranitidine), protonpompremmers (bijv. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)		
Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg tweemaal daags	Itraconazolconcentratie ↓	Niet aangeraden
Overige		
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum)*	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal sint-janskruid waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verlagen.	Niet aangeraden

Tabel 2 Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties beïnvloed kunnen worden door itraconazol, weergegeven per geneesmiddelenklasse

Geneesmiddelen (per orale [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. di-hydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Eletriptan, fentanyl	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Alfentanil, buprenorfine (i.v. en sublinguaal), cannabinoïden, methadon, sufentanil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon p.o. 10 mg	Oxycodon p.o.: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4- voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van isavuconazol	Gecontra-indiceerd
Bedaquiline	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bedaquiline	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg eenmaal daags	Rifabutineconcentratie ↑ (mate niet bekend)	Niet aangeraden
Clarithromycine p.o. 500 mg tweemaal daags	Clarithromycineconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid

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)**
Delamanide	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van delamanid.	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van carbamazepine.	Niet aangeraden
Anti-inflammatoire en antireumatische middelen		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van halofantrine.	Gecontra-indiceerd
Artemether-lumefantrine, praziquantel	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Kinine 300 mg	Kinine C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol, mizolastine, terfenadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Ebastine 20 mg	Ebastine C_{max} ↑ 2,5-voudig, AUC ↑ 6,2- voudig Carebastine C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-voudig	Niet aangeraden
Bilastine, rupatadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol 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 lymfatische leukemie gedurende de start en dosering titratiefase van venetoclax. Anders niet aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen

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)**
		tegen de risico 's. Raadpleeg de product informatie 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	Gebruiken met voorzichtigheid

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)
	waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Itraconazol kan de paritaprevir concentraties verhogen.	Gecontra-indiceerd
Elbasvir/grazoprevir, tenofoviralafenamidefumaraat (TAF), tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cobicistat, elvitegravir (geboost met ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg driemaal daags	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 bosentan.	Gebruiken met voorzichtigheid
Digoxine 0,5 mg	Digoxine C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Gebruiken met voorzichtigheid
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-voudig, AUC ↑ 2,2- voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Corticosteroïden voor systemisch gebruik; Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen		
Ciclesonide, salmeterol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties	Niet aangeraden

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)**
	van salmeterol en de actieve metaboliet van ciclesonide	
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 tweemaal daags	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 aprepitant.	Gebruiken met voorzichtigheid
Immunosuppressiva		
Voclosporin	Hoewel niet rechtsreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van voclosporine	Gecontra-indiceerd
Sirolimus (rapamycine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol	Niet aangeraden

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)**
	waarschijnlijk de concentraties van sirolimus.	
Ciclosporine, tacrolimus	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ciclosporine	Gebruiken met voorzichtigheid
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg eenmaal daags	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

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)**
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Gebruiken met voorzichtigheid
Cariprazine, galantamine, haloperidol, reboxetine, venlafaxine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: Andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg tweemaal daags	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6-voudig, AUC ↑ 4,3- voudig Lumacaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Niet aangeraden
Ivacaftor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ivacaftor	Gebruiken met voorzichtigheid
Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale systeem; andere gynaecologische middelen		
Cabergoline, diënogest, ulipristal	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Urologische middelen		
Avanafil, dapoxetine, darifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Fesoterodine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van de actieve metabolieten, 5-hydroxymethyltolterodine.	Matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Lichte nier- of leverinsufficiëntie: gelijktijdig gebruik moet worden vermeden Normale nier- of leverfunctie: gebruiken met voorzichtigheid met een maximale dosis fesoterodine van 4 mg
Solifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van solifenacine	Ernstige nierinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Matige of ernstige leverinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Gebruiken met voorzichtigheid bij alle andere patiënten met een maximale dosis solifenacine van 5 mg.
Vardenafil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van vardenafil.	Gecontra-indiceerd bij patiënten ouder dan 75 jaar; anders niet aangeraden.

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)**
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:
Itraconazol 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 Itraconazol 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 Itraconazol drank gebruiken, dienen adequate contraceptieve maatregelen te treffen tot aan de menstruatieperiode na het beëindigen van de Itraconazol-behandeling.

Borstvoeding:
Itraconazol wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Itraconazol 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 Itraconazol drank, vastgesteld in klinische studies en/of uit spontane meldingen, waren duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, dyspneu, hoest, buikpijn, diarree, braken, misselijkheid, dyspepsie, huiduitslag 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 de tabel met bijwerkingen voor de frequenties en voor andere waargenomen bijwerkingen. Zie rubriek 4.4 voor aanvullende informatie over andere ernstige bijwerkingen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen
De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn afkomstig van dubbelblinde en open-label klinische studies met Itraconazol drank in 889 patiënten behandeld voor candidiasis in de mond- en keelholte en in de slokdarm, en van 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 (≥1/10); Vaak (≥1/100 tot <1/10); Soms (≥1/1.000 tot <1/100); Zelden (≥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	
Soms	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Hypersensitiviteit*
Niet bekend	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	
Niet bekend	Pseudoaldosteronisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	Hypokaliëmie
Niet bekend	Hypertriglyceridemie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie
Soms	Perifere neuropathie*, Paresthesie, hypo-esthesie
Oogaandoeningen	
Soms	Visuele stoornissen (waaronder diplopie en troebel zicht)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Niet bekend	Voorbijgaand of blijvend gehoorverlies*, bradycardie
Hartaandoeningen	
Soms	Hartfalen
Niet bekend	Congestief hartfalen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en het mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Buikpijn, diarree, braken, misselijkheid, dyspepsie
Soms	Obstipatie
Niet bekend	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Leverfalen, hyperbilirubinemie
Niet bekend	Ernstige levertoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag
Soms	Urticaria, jeuk
Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom, gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastic vasculitis, netelroos, alopecia, lichtgevoeligheid

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Myalgie, arthralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Menstruatiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pyrexie
Soms	Oedeem
Onderzoeken	
Niet bekend	Bloed creatinefosfokinase verhoogd

* zie rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Hieronder staat een lijst met aanvullende bijwerkingen geassocieerd met itraconazol, gemeld in klinische studies van Itraconazol capsules en Itraconazol 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: nierfunctie verminderd, 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, bloedureum verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, urineanalyse abnormaal

Pediatrische patiënten
De veiligheid van Itraconazol drank werd geëvalueerd bij 250 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 14 jaar die deelnamen aan vijf open-label klinische studies. Deze patiënten kregen ten minste één dosis Itraconazol Focus Care 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%), huiduitslag (22,8%), abdominale pijn (17,2%), misselijkheid (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 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.

4.9 Overdosering

Symptomen:
De ongewenste voorvallen die bij overdosering zijn gemeld waren over het algemeen consistent met de bijwerkingen die reeds in deze SmPC voor itraconazol zijn opgenomen (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: Antimycoticum voor systemisch gebruik, triazol en tetrazool derivaat. *ATC code*: J02A C02.

Werkingsmechanisme
Itraconazol remt 14-alfa-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);
- 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.

Grenswaarden
Grenswaarden voor itraconazol zijn vastgesteld in het Europees Comité voor het testen op antimicrobiële gevoeligheid (EUCAST) grenswaarden voor antischimmelmedicijnen, versie 10.0, geldig vanaf 2020-02-04.

Candida en Aspergillus soorten	Minimal Inhibitory Concentration (MIC) grenswaarden (mg/L)	
	≤ S (Susceptibel)	> R (Resistent)
Candida albicans	0.06	0.06
Candida dubliniensis	0.06	0.06
Candida parapsilosis	0.125	0.125
Candida tropicalis	0.125	0.125
Aspergillus flavus[1,2]	1	1
Aspergillus fumigatus[1,2]	1	1
Aspergillus nidulans[1,2]	1	1
Aspergillus terreus[1,2]	1	1

Er is momenteel onvoldoende bewijs om klinische grenswaarden vast te stellen voor *Candida glabrata*[3], *C. krusei*[3], *C. guilliermondi*[3], *Cryptococcus neoformans* en niet-soort gerelateerde grenswaarden voor *Candida*.

Er is momenteel onvoldoende bewijs om klinische grenswaarden vast te stellen voor *Aspergillus niger*[4,5] en niet-soort gerelateerde grenswaarden voor *Aspergillus spp.*[5].

[1] Het monitoren van de azool concentraties bij patiënten die worden behandeld voor een schimmelinfectie wordt aanbevolen.
[2] De area of technical uncertainty (ATU) is 2. Rapporteer als R met de volgende opmerking: "In sommige klinische situaties (niet-invasieve vormen van infecties) kan itraconazol worden gebruikt, mits voldoende blootstelling wordt gegarandeerd".
[3] De epidemiologische cut-off waarden (ECOFF's) voor deze soorten zijn over het algemeen hoger dan voor *C. albicans.*
[4] De epidemiologische cut-off waarden (ECOFF's) voor deze soorten zijn over het algemeen een tweevoudige verduning hoger dan voor *A. fumigatus.*
[5] De MIC-waarden voor isolaten van *A. niger* en *A. versicolor* zijn over het algemeen hoger dan die voor *A. fumigatus*. Of dit zich vertaalt in een slechtere klinische respons is onbekend.

Interpretatieve grenswaarden voor itraconazol zijn niet vastgesteld voor Candida-soorten en filamenteuze schimmels, met behulp van methoden van het Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI), M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2e druk, 2020.

Het optreden van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in de tijd variëren. Informatie over resistentie ter plaatse is gewenst, in het bijzonder bij het behandelen van ernstige infecties. Indien nodig, dient advies van een deskundige te worden ingewonnen als resistentie ter plaatse zo vaak voorkomt dat de bruikbaarheid van het middel ten minste bij sommige soorten infecties twijfelachtig is.

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_{90} < 1 mg itraconazol/L. Er is geen correlatie tussen de gevoeligheid *in vitro* en klinische werkzaamheid.

Gewoonlijk gevoelige soorten
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 (voorheen Penicillium) marneffei[1]

Pseudallescheria boydii Sporothrix schenckii Trichophyton spp.
Trichosporon spp.

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Candida glabrata[3]
Candida krusei
Candida tropicalis[3]

Organismen met inherente resistentie
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
Scedosporium proliferans Scopulariopsis spp.

[1] Deze organismen kan men tegenkomen bij patiënten die buiten Europa hebben gereisd.
[2] Er is melding gemaakt van itraconazol-resistente stammen van *Aspergillus fumigatus*.
[3] Van nature middelmatige gevoeligheid.

Pediatrische patiënten
In een open-label ongecontroleerde klinische fase-III-studie bij 103 neutropene pediatrische patiënten in de leeftijd 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-stateconcentraties 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-metaboliet). 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 hoofdmetaboliet 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 rubrieken 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 ml/min × 1.73 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 rubrieken 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 (mannetjes) en 52 mg/kg/dag (vrouwtjes), of bij muizen tot 80 mg/kg/dag (1-voudig van MRHD op basis van mg/m^2/dag)

Niet-klinische gegevens van itraconazol gaven geen aanwijzingen voor genotoxiciteit, primaire carcinogeniteit of verminderde vruchtbaarheid. Bij hoge doseringen, van 40 en 80 mg/kg/dag bij ratten (1- en 2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2), 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 (2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2) 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 (bij een dosis van 80 mg/kg (2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2)), produceerde hydroxypropyl-β-cyclodextrine adenocarcinomen in de dikke darm en exocriene pancreasadenocarcinomen. 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 en muizen bij doses van 40, 80 en 160 mg/kg (0,5-, 1- en 4-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2). Bij ratten bestond de teratogeniteit uit ernstige skeletafwijkingen; bij muizen bestond dit uit encefalocele en macroglossie. Er werden geen teratogene effecten gevonden bij konijnen tot een dosis van 80 mg/kg (4-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m^2).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropyl-β-cyclodextrine (E459)
Sorbitol, vloeibaar (niet-kristalliserend) (E420)
Propyleenglycol (E1520)
Natriumsacharine (E954)
Geconcentreerd zoutzuur (E507)
Kersensmaak (bevat propyleenglycol (E1520))
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
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.
30 dagen na eerste opening weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles: Type III amberkleurige glazen flessen
Sluiting: verzegelde, moeilijk te openen voor kinderen, witte plastic dop die bestaat uit polypropyleen binnen, polyethyleen buiten, geëxpandeerd polyethyleen (EPE) voering
Doseerapparaat: 30 ml maatbeker met 5 ml schaalverdeling (inclusief 2,5 ml en 7,5 ml tussenschaal)
Verpakkingsgrootte: 150 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam
Nederland

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

RVG 128247

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5 en 4.8: 13 mei 2026