

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazol Ascend 100 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg itraconazol.

Hulpstoffen met bekende effecten:

Sucrose: 120 mg tot 175,68 mg per capsule

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Witte tot gebroken witte pellets die gevuld zijn in een harde capsule van gelatine met blauwe, ondoorzichtige dop en roze transparante romp van maat “0”, met witte inkt bedrukt met “Itraconazole” op de dop en met “100” op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oppervlakkige mycosen

Itraconazol Ascend is geïndiceerd – als uitwendige behandeling niet effectief is – voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties (zie rubrieken 4.2 en 4.4):

- Vulvovaginale candidose
- Pityriasis versicolor
- Dermatofytosen (bijvoorbeeld tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manus).
- Orale candidose
- Onychomycose veroorzaakt door dermatofyten en/of gisten bij alleen volwassenen
- Mycotische keratitis veroorzaakt door *Aspergillus* spp., gisten (*Candida*), *Fusarium* spp.

Systemische mycosen

Itraconazol Ascend is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende systemische mycosen (zie rubrieken 4.2 en 4.4):

- Candidose
- Aspergillose
- Niet-meningeale cryptokokkose (bij immunogecompromitteerde patiënten met cryptokokkose en bij alle patiënten met cryptokokkose van het centrale zenuwstelsel is Itraconazol Ascend alleen geïndiceerd als de eerstelijns therapieën ongeschikt blijken te zijn of niet effectief zijn)
- Histoplasmose, sporotrichose, paracoccidioïdomycose, blastomycose en andere zelden optredende systemische of tropische mycosen (d.w.z. chromomycose).

- Itraconazol Ascend wordt gebruikt voor de behandeling van cryptokokkenmeningitis bij patiënten:
 - die niet reageren op amfotericine B/flucytosine
 - of bij wie amfotericine B/flucytosine gecontra-indiceerd is vanwege nierschade of om andere redenen van intolerantie.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antischimmelmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandelingsschema's bij volwassenen voor elke indicatie zijn de volgende:

Oppervlakkige mycosen (van de huid, slijmvliezen, ogen)		
Indicatie	Dosering	Behandelingsduur
Vulvovaginale candidose	2 × daags 2 harde capsules (overeenkomend met 400 mg itraconazol per dag)	1 dag
Dermatomycosen	1 × daags 2 harde capsules (overeenkomend met 200 mg itraconazol per dag) of 1 × daags 1 harde capsule (overeenkomend met 100 mg itraconazol per dag)	7 dagen of 2 weken
Dermatomycosen van de handpalmen en de voetzolen	2 × daags 2 harde capsules (overeenkomend met 400 mg itraconazol per dag) of 1 × daags 1 harde capsule (overeenkomend met 100 mg itraconazol per dag)	7 dagen of 4 weken
Pityriasis versicolor	1 × daags 2 harde capsules (overeenkomend met 200 mg itraconazol per dag)	7 dagen
Orale candidose	1 × daags 1 harde capsule (overeenkomend met 100 mg per dag)	15 dagen
Bij sommige patiënten met immunosuppressie, bijvoorbeeld met neutropenie, AIDS of na een orgaantransplantatie, kan de biologische beschikbaarheid van itraconazol verlaagd zijn. Een verdubbeling van de dosis is mogelijk geïndiceerd.		
Mycotische keratitis	1 × daags 2 harde capsules (overeenkomend met 200 mg itraconazol per dag)	3 weken

Onychomycosen veroorzaakt door dermatofyten en/of schimmels	
Therapie met intervallen (inname met onderbreking)	Dosering en behandelingsduur
	Therapie met intervallen houdt het volgende doseringsschema in: 2 harde capsules tweemaal daags (overeenkomend met 400 mg itraconazol per dag) gedurende één week.

Behandelingen met intervallen worden altijd onderbroken door een tussenperiode van 3 weken zonder inname (zie bijgevoegde tabel). Behandelingen met twee intervallen worden aanbevolen voor infecties van vingernagels en behandelingen met drie intervallen voor infecties van teennagels. De klinische respons wordt zichtbaar wanneer de nagel na het einde van de behandeling opnieuw begint te groeien.									
Als met name de teennagels aangetast zijn, is het mogelijk dat het uiteindelijke succes van de therapie pas bereikt wordt na nog eens 3 maanden (zonder behandeling). Om toxicologische redenen (zie rubriek 5.3) mag de behandeling voor onychomycose niet langer duren dan 3 maanden. Opmerking: Om een goed resultaat te bereiken, moet het aangetaste nagelgebied zo atraumatisch mogelijk worden verwijderd (bijvoorbeeld met een ureumzalf) alvorens de behandeling te starten.									
Lokalisatie van onychomycose	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9
Teennagels met of zonder aangetaste vingernagel	Interval 1	Interval van week zonder itraconazol			Interval 2	Weken zonder itraconazol			Interval 3
Alleen vingernagels	Interval 1	Interval van week zonder itraconazol			Interval 2				
Continue therapie (inname zonder onderbreking)				Dosering			Behandelingsduur		
				2 harde capsules eenmaal daags (overeenkomend met 200 mg itraconazol per dag)			Doorgaans 3 maanden (als alleen de vingernagels aangetast zijn, kan een kortere behandelingsperiode voldoende zijn).		

Itraconazol blijft aanzienlijk langer aanwezig in de huid en de nagels dan in het bloed. Bijgevolg wordt een optimale genezing bereikt 2-4 weken na stopzetting van de inname van itraconazol-capsules voor schimmelinfecties van de huid en 6-9 maanden na stopzetting ervan voor schimmelinfecties van de nagels.

Systemische mycosen			
Indicatie	Dosering	Behandelingsduur1	Opmerkingen
Aspergillose	1 × daags 2 harde capsules (overeenkomend met 200 mg itraconazol per dag)	2-5 maanden	In geval van invasieve of verspreide ziekte verhogen tot 2 capsules tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds) (overeenkomend met 400 mg itraconazol per dag)
Candidiase	1 × daags 1 tot 2 harde capsules (overeenkomend met 100-200 mg itraconazol per dag)	3 weken - 7 maanden	In geval van invasieve of verspreide ziekte verhogen tot 2 capsules tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds)

			(overeenkomend met 400 mg itraconazol per dag)
Niet-meningeale cryptokokkose	1 × daags 2 harde capsules (overeenkomend met 200 mg itraconazol per dag)	2 maanden - 1 jaar	Hogere doses tot 600 mg per dag zijn ook gebruikt in klinische onderzoeken.
Cryptokokkenmeningitis	2 × daags ('s ochtends en 's avonds) 2 harde capsules (overeenkomend met 400 mg itraconazol per dag)	8-10 weken	Hogere doses tot 600 mg per dag zijn ook gebruikt in klinische onderzoeken. Onderhoudstherapie: zie rubriek 4.4.
Histoplasmose	1 × daags 2 harde capsules tot 2 × daags ('s ochtends en 's avonds) 2 harde capsules (overeenkomend met 200-400 mg itraconazol per dag)	8 maanden	
Blastomycose	1 × daags 1 harde capsule tot 2 × daags ('s ochtends en 's avonds) 2 harde capsules (overeenkomend met 100-400 mg itraconazol per dag)	6 maanden	
Lymfocutane sporotrichose en huidsporotrichose	1 × per dag 1 of 2 harde capsules (komt overeen met 100 of 200 mg itraconazol per dag) (scherp begrensde letsels) of 2 × per dag 2 harde capsules (komt overeen met 400 mg itraconazol per dag) (grote letsels)	3-6 maanden	
Paracoccidioïdomycose	1 × daags 1 harde capsule (overeenkomend met 100 mg itraconazol per dag)	6 maanden	Er zijn geen gegevens beschikbaar over hoe goed itraconazol-capsules werken bij een behandeling van paracoccidioïdomycose bij AIDS-patiënten bij de vermelde dosis.
Chromomycose	1 × daags 1 tot 2 harde capsules (overeenkomend met	6 maanden	

	100-200 mg itraconazol per dag)		
--	------------------------------------	--	--

¹ De behandelingsduur moet worden aangepast op basis van de klinische werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

Bij de behandeling van patiënten met ernstige schimmelinfecties en een abnormale gastro-intestinale motiliteit moeten patiënten zorgvuldig worden gemonitord en moet therapeutische monitoring van het geneesmiddel worden overwogen, indien beschikbaar.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen en adolescenten wordt het gebruik van itraconazol-capsules niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

Profylaxe van schimmelinfecties: er zijn geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar over kinderen met neutropenie. Er is beperkte ervaring over de veiligheid beschikbaar voor de drank met een dosis van 5 mg/kg per dag, toegediend met twee innames (zie rubriek 4.8).

In het geval van nagelmycosen moeten kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar worden uitgesloten van behandeling, omdat er tot nu toe onvoldoende ervaring is.

Ouderen

Aangezien klinische gegevens over het gebruik van itraconazol bij oudere patiënten beperkt zijn, wordt het gebruik ervan bij oudere patiënten niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen de potentiële risico's. In het algemeen wordt aanbevolen om bij de keuze van een dosis voor een oudere patiënt rekening te houden met de grotere frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en een gelijktijdige ziekte of andere medicamenteuze behandelingen (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

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

De blootstelling aan itraconazol kan minder zijn bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie en er is een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze proefpersonen die de capsuleformulering kregen (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden wanneer itraconazol wordt toegediend bij deze patiëntenpopulatie en de dosis moet worden aangepast, of overschakeling op alternatieve antischimmelmedicatie kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische effectiviteit.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden wanneer itraconazol wordt toegediend bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Itraconazol harde capsules zijn bedoeld voor oraal gebruik.

Ze mogen niet worden gekauwd en moeten onmiddellijk na een maaltijd worden ingenomen met een voldoende hoeveelheid vloeistof voor een maximale absorptie. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Itraconazol Ascend mag niet worden toegediend aan patiënten met aanwijzingen voor ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen (CHF) of een voorgeschiedenis van CHF, behalve in het geval van een behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Itraconazol Ascend mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij voor levensbedreigende gevallen (zie rubriek 4.6). Vrouwen die zwanger kunnen worden en itraconazol gebruiken, moeten anticonceptie gebruiken. Effectieve anticonceptie moet worden voortgezet tot de eerste menstruatieperiode na het einde van de behandeling met itraconazol.
- Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten, zoals de voorbeelden die hieronder worden gegeven, is gecontra-indiceerd met Itraconazol Ascend (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Analgetica, anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijvoorbeeld dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylelrgometrine)		
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, antimycobacteriële middelen, antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol		
Anthelmintica, antiprotozoïca		
Halofantrine		
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol	Mizolastine	Terfenadine
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Venetoclax (bij patiënten met chronische lymfatische leukemie tijdens het instellen en de dosistitratiefase van venetoclax)	
Antitrombotica		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)		
Cardiovasculair stelsel (middelen met een werking op het renine-angiotensinesysteem, antihypertensiva, bètablokkers, calciumkanaalblokkers, cardiale therapie, diuretica)		
Aliskiren	Eplerenon	Kinidine
Bepridil	Finerenon	Ranolazine
Disopyramide	Ivabradine	Sildenafil (pulmonaire hypertensie)
Dofetilide	Lercanidipine	
Dronedaron	Nisoldipine	
Gastro-intestinale geneesmiddelen, waaronder antidiarreemiddelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen, anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, geneesmiddelen tegen constipatie, geneesmiddelen tegen maag-darmfunctiestoornissen		
Cisapride	Domperidon	Naloxegol

Immunosuppressiva		
Voclosporine		
Lipidenmodificerende middelen		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptica, psycholeptica (bijvoorbeeld antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon	Pimozide	Sertindol
Midazolam (oraal)	Quetiapine	Triazolam
Urologische middelen		
Avanafil	Darifenacine	Solifenacine (bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis)
Dapoxetine	Fesoterodine (bij patiënten met een matig ernstige of ernstige nier- of leverfunctiestoornis)	Vardenafil (bij patiënten ouder dan 75 jaar)
Diverse geneesmiddelen en andere stoffen		
Colchicine (bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis)	Eliglustat (bij patiënten die langzame metaboliseerders (<i>poor metabolisers</i> , PM's) zijn van CYP2D6, middelmatige metaboliseerders (<i>intermediate metabolisers</i> , IM's) of extensieve metaboliseerders (<i>extensive metabolisers</i> , EM's) zijn van CYP2D6 die een sterke of matig sterke CYP2D6-remmer gebruiken).	

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

Bij de behandeling van patiënten met ernstige schimmelinfecties of een abnormale gastro-intestinale motiliteit moeten patiënten zorgvuldig worden gemonitord en moet, indien van toepassing, therapeutische monitoring van het geneesmiddel worden overwogen, indien beschikbaar.

Kruisovergevoeligheid

Er is geen informatie over kruisovergevoeligheid tussen itraconazol en andere azoolantimycotica. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van itraconazol-capsules aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azolen.

Effecten op het hart

In een onderzoek met intraveneus itraconazol bij gezonde vrijwilligers werd een tijdelijke asymptomatische vermindering van de linkerventrieklejectiefractie waargenomen; deze verdween vóór de volgende infusie. De klinische relevantie van deze bevindingen voor de orale formuleringen is niet bekend.

Het is aangetoond dat itraconazol een negatief inotroop effect heeft en het geneesmiddel is in verband gebracht met meldingen van congestief hartfalen. Bij spontane meldingen werd hartfalen frequenter

gemeld bij een totale dagelijkse dosis van 400 mg dan bij lagere totale dagelijkse doses, wat erop wijst dat het risico van hartfalen mogelijk toeneemt met de totale dagelijkse dosis itraconazol.

Itraconazol Ascend mag niet worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen, tenzij het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico. Bij deze individuele afweging van voordeel/risico moet rekening worden gehouden met factoren zoals de ernst van de indicatie, de dosis, de behandelingsduur (bijvoorbeeld totale dagelijkse dosis) en individuele risicofactoren voor congestief hartfalen. Deze risicofactoren omvatten een hartziekte, zoals ischemische ziekte en klepaandoening; substantiële longziekte, zoals chronische obstructieve longaandoening; en nierfalen en andere oedemateuze aandoeningen. Die patiënten moeten worden geïnformeerd over de klachten en verschijnselen van congestief hartfalen, moeten met voorzichtigheid worden behandeld, en moeten tijdens de behandeling worden gemonitord op klachten en verschijnselen van congestief hartfalen; als dergelijke klachten of verschijnselen optreden tijdens de behandeling, moet de behandeling met itraconazol worden stopgezet.

Calciumkanaalblockers kunnen negatieve inotrope effecten hebben naast die van itraconazol. Bovendien kan itraconazol een remmend effect hebben op het metabolisme van calciumkanaalblockers. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer itraconazol en calciumkanaalblockers gelijktijdig worden toegediend vanwege een verhoogd risico op congestief hartfalen (zie rubriek 4.5).

Effecten op de lever

Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit, waaronder enkele gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop, voorgekomen bij het gebruik van itraconazol. Sommige van deze gevallen betroffen patiënten die geen bestaande leverziekte hadden. Sommige van deze gevallen werden waargenomen in de eerste maand van de behandeling, waaronder sommige in de eerste week. Controle van de leverfunctie moet in overweging worden genomen bij patiënten die worden behandeld met itraconazol. Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze onmiddellijk aan hun arts klachten en verschijnselen moeten melden die duiden op hepatitis, zoals anorexia, nausea, braken, vermoeidheid, buikpijn of donkere urine. Bij deze patiënten moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moeten leverfunctietests worden uitgevoerd. De meeste gevallen van ernstige hepatotoxiciteit betroffen patiënten die een bestaande leverziekte hadden, die werden behandeld voor systemische indicaties, die substantiële andere medische aandoeningen hadden en/of die andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten.

Verminderde zuurgraad in de maag

De absorptie van itraconazol uit itraconazol-capsules is verminderd wanneer de zuurgraad in de maag verlaagd is. Bij patiënten met een verminderde zuurgraad in de maag, ofwel door een ziekte (bijvoorbeeld patiënten met achloorhydrie) of door gelijktijdige medicatie (bijvoorbeeld patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de zuurgraad in de maag verminderen), wordt aanbevolen de itraconazol-capsules toe te dienen met een zure drank (zoals niet-light cola). De antischimmelactiviteit moet worden gemonitord en de dosis itraconazol moet worden verhoogd indien dit noodzakelijk wordt geacht (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van itraconazol-capsules bij pediatrische patiënten. Het gebruik van itraconazol-capsules bij pediatrische patiënten wordt niet aanbevolen, tenzij wordt bepaald dat het potentiële voordeel opweegt tegen de potentiële risico's.

Ouderen

Aangezien klinische gegevens over het gebruik van itraconazol-capsules bij oudere patiënten beperkt zijn, wordt aanbevolen itraconazol-capsules bij deze patiënten alleen te gebruiken als wordt bepaald dat het potentiële voordeel opweegt tegen de potentiële risico's. In het algemeen wordt aanbevolen om bij de keuze van een dosis voor een oudere patiënt rekening te houden met de grotere frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en een gelijktijdige ziekte of andere medicamenteuze behandelingen.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden wanneer het geneesmiddel wordt toegediend bij deze patiëntenpopulatie. Het wordt aanbevolen om patiënten met een leverfunctiestoornis zorgvuldig te monitoren wanneer ze itraconazol gebruiken. Het wordt aanbevolen om bij de beslissing over het instellen van een behandeling met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, rekening te houden met de langere eliminatiehalfwaardetijd van itraconazol die is waargenomen in het klinische onderzoek met een enkele orale dosis itraconazol-capsules bij patiënten met cirrose.

Bij patiënten met verhoogde of abnormale leverenzymwaarden of een actieve leverziekte, of patiënten die levertoxiciteit hadden met andere geneesmiddelen, wordt behandeling met itraconazol sterk afgeraden, tenzij er een ernstige of levensbedreigende situatie is waarbij het verwachte voordeel opweegt tegen het risico. Controle van de leverfunctie wordt aanbevolen bij patiënten met een reeds bestaande afwijkende leverfunctie of bij diegenen die levertoxiciteit hadden met andere geneesmiddelen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De blootstelling aan itraconazol kan minder zijn bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie en er is een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze proefpersonen die de capsuleformulering kregen (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend bij deze patiëntenpopulatie en de dosis moet worden aangepast, of overschakeling op alternatieve antischimmelmedicatie kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische effectiviteit.

Gehoorverlies

Tijdelijk of permanent gehoorverlies is gemeld bij patiënten die werden behandeld met itraconazol. Meerdere van deze meldingen omvatten gelijktijdige toediening van kinidine, wat gecontra-indiceerd is (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Doorgaans verdwijnt het gehoorverlies wanneer de behandeling wordt stopgezet, maar het kan aanhouden bij sommige patiënten.

Immuungecompromitteerde patiënten

Bij sommige immuungecompromitteerde patiënten (bijvoorbeeld patiënten met neutropenie of AIDS, of patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan) kan de orale biologische beschikbaarheid van itraconazol-capsules verminderd zijn.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties

Vanwege de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) worden itraconazol-capsules niet aanbevolen voor het instellen van een behandeling bij patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties.

Patiënten met AIDS

Bij patiënten met AIDS die een behandeling hebben gekregen voor een systemische schimmelinfectie zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmose of cryptokokkose (meningeaal of niet-meningeaal) en die geacht worden het risico te lopen op recidief, moet de behandelend arts de noodzaak van een onderhoudsbehandeling evalueren.

Neuropathie

Als neuropathie optreedt, wat te wijten kan zijn aan itraconazol, moet de behandeling worden stopgezet.

Kruisresistentie

Als fluconazolresistente stammen van *Candida*-species worden vermoed bij systemische candidose, kan niet worden verondersteld dat deze gevoelig zijn voor itraconazol; daarom moet de gevoeligheid ervan worden getest voordat een behandeling met itraconazol wordt ingesteld.

Potentiële interactie

Gelijktijdige toediening van specifieke geneesmiddelen met itraconazol kan leiden tot veranderingen in de werkzaamheid of veiligheid van itraconazol en/of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Het gebruik van itraconazol met CYP3A4-inductoren kan bijvoorbeeld leiden tot subtherapeutische plasmaconcentraties van itraconazol en dus tot falen van de behandeling. Bovendien kan het gebruik van itraconazol met sommige substraten van CYP3A4 leiden tot verhogingen van plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen en tot ernstige en/of potentieel levensbedreigende bijwerkingen, zoals QT-verlenging en ventriculaire tachyritmieën, waaronder voorvallen van *torsades de pointes*, een potentiële aritmie met fatale afloop. De voorschrijver moet de productinformatie van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel raadplegen voor meer 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 worden aanbevolen voor gebruik met de nodige voorzichtigheid in combinatie met itraconazol, zie rubriek 4.3 en 4.5.

Onderlinge uitwisselbaarheid

Het wordt niet aanbevolen dat itraconazol-capsules en itraconazol drank onderling worden uitgewisseld voor gebruik. Dit is omdat de blootstelling aan itraconazol groter is bij de drank dan bij de capsules wanneer dezelfde dosis van de werkzame stof wordt gegeven.

Stoornissen van het metabolisme van koolhydraat

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie 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 door CYP3A4. Andere stoffen die deze metabole route delen of die de CYP3A4-activiteit wijzigen, kunnen een invloed hebben op de farmacokinetiek van itraconazol. Itraconazol is een sterke CYP3A4-remmer, een P-glycoproteïne-remmer en een remmer van het borstkankerresistentie-eiwit (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Itraconazol kan de farmacokinetiek wijzigen van andere stoffen die deze metabole route of de route van deze eiwittransporters delen.

Voorbeelden van geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op de plasmaconcentratie van itraconazol worden hieronder in tabel 1 gegeven per geneesmiddelklasse. Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentratie kan worden beïnvloed door itraconazol worden hieronder in tabel 2 gegeven. Door het aantal interacties zijn de mogelijke veranderingen in veiligheid of werkzaamheid van de interagerende geneesmiddelen niet opgenomen. De lijst met voorbeelden van interagerende geneesmiddelen in de tabellen hieronder is niet volledig en daarom moet de productinformatie van elk geneesmiddel dat gelijktijdig wordt toegediend met itraconazol, worden geraadpleegd voor informatie over de metabole route, interactiemechanismen, potentiële risico's en specifieke maatregelen die moeten worden genomen bij gelijktijdige toediening.

De interacties die in deze tabellen worden beschreven, zijn ingedeeld als gecontra-indiceerd, niet aanbevolen of gebruiken met voorzichtigheid in combinatie met itraconazol, waarbij rekening moet worden gehouden met de mate van de toename van de concentratie 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 onderzoeken met itraconazol bij mensen en/of farmacokinetische onderzoeken met andere sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol) bij mensen en/of in-vitrogegevens:

- ‘Gecontra-indiceerd’: Het geneesmiddel mag onder geen beding gelijktijdig met itraconazol en tot twee weken na stopzetting van de behandeling met itraconazol worden toegediend.
- ‘Niet aanbevolen’: Het wordt aanbevolen het gebruik van het geneesmiddel te vermijden tijdens en tot twee weken na stopzetting van de behandeling met itraconazol, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op bijwerkingen. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen klinisch te monitoren op klachten of verschijnselen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het interagerende geneesmiddel, en de dosering te verlagen of de toediening te onderbreken indien noodzakelijk. Indien van toepassing, wordt aanbevolen de plasmaconcentraties te meten.
- ‘Gebruiken met voorzichtigheid’: Zorgvuldige monitoring wordt aanbevolen wanneer het geneesmiddel gelijktijdig met itraconazol wordt toegediend. Bij gelijktijdige toediening wordt aanbevolen de patiënten zorgvuldig te monitoren op klachten of verschijnselen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het interagerende geneesmiddel, en de dosering ervan te verlagen indien noodzakelijk. Indien van toepassing, wordt aanbevolen de plasmaconcentraties te meten.

De interacties die in deze tabellen vermeld worden, zijn gekarakteriseerd in onderzoeken die werden uitgevoerd 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 bij een korter doseringsinterval. Extrapolatie van de bevindingen bij andere doseringsscenario's of andere geneesmiddelen moet met voorzichtigheid gebeuren.

Zodra de behandeling wordt stopgezet, dalen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 tot 14 dagen 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 daling 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 een invloed kunnen hebben op de plasmaconcentratie van itraconazol, gegeven per geneesmiddelklasse

Voorbeelden van geneesmiddelen (<i>per orale</i> [p.o.] enkelvoudige dosis, tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/potentieel effect op itraconazolwaarden (↑ = stijging; ↔ = geen verandering; ↓ = daling)	Klinische opmerking (zie hierboven voor meer informatie en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, antimycobacteriële middelen		
Isoniazide	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal isoniazide waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verlagen.	Niet aanbevolen
Rifampicine p.o. 600 mg eenmaal daags	AUC van itraconazol ↓	Niet aanbevolen
Rifabutine p.o. 300 mg eenmaal daags	C _{max} van itraconazol ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niet aanbevolen
Ciprofloxacin p.o. 500 mg tweemaal daags	C _{max} van itraconazol ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Gebruiken met voorzichtigheid
Erytromycine 1 g	C _{max} van itraconazol ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Gebruiken met voorzichtigheid
Clarithromycine p.o. 500 mg tweemaal daags	C _{max} van itraconazol ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine, fenobarbital	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zullen deze geneesmiddelen waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verlagen.	Niet aanbevolen
Fenytoïne p.o. 300 mg eenmaal daags	C _{max} van itraconazol ↓ 83%, AUC ↓ 93% C _{max} van hydroxy-itraconazol ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Niet aanbevolen
Antineoplastische middelen		
Idelalisib	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, 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 onderzocht, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	Gecontra-indiceerd
Efavirenz 600 mg	C _{max} van itraconazol ↓ 37%, AUC ↓ 39%; C _{max} van hydroxy-itraconazol ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Niet aanbevolen
Nevirapine p.o. 200 mg eenmaal daags	C _{max} van itraconazol ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niet aanbevolen
Cobicistat, darunavir (geboost), elvitegravir (geboost met ritonavir), fosamprenavir (geboost met ritonavir),	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid

ritonavir, saquinavir (geboost met ritonavir)		
Indinavir p.o. 800 mg driemaal daags	Itraconazolconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Calciumkanaalblokkers		
Diltiazem	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal diltiazem waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen voor maagzuurgerelateerde aandoeningen		
Antacida (aluminium-, calcium-, magnesium- of natriumbicarbonaat), H ₂ -receptorantagonisten (bijvoorbeeld cimetidine, ranitidine), protonpompremmers (bijvoorbeeld lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	C _{max} van itraconazol ↓, AUC ↓	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg tweemaal daags	Itraconazolconcentratie ↓	Niet aanbevolen
Overige		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal sint-janskruid waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verlagen.	Niet aanbevolen

Tabel 2: Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentratie kan worden beïnvloed door itraconazol, gegeven per geneesmiddelklasse

Voorbeelden van geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis, tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/potentieel effect op geneesmiddelwaarden (↑ = stijging; ↔ = geen verandering; ↓ = daling)	Klinische opmerking (zie hierboven voor meer informatie en ook rubriek 4.3 en 4.4)
Analgetica, anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijvoorbeeld dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergometrine)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gecontra-indiceerd
Eletriptan, fentanyl	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Niet aanbevolen
Alfentanil, buprenorfine (i.v. en sublinguaal), cannabinoïden, methadon, sufentanil	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	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 onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van isavuconazol verhogen.	Gecontra-indiceerd
Bedaquiline	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bedaquiline verhogen.	Niet aanbevolen
Rifabutine p.o. 300 mg eenmaal daags	Rifabutineconcentratie ↑ (mate niet bekend)	Niet aanbevolen
Clarithromycine p.o. 500 mg tweemaal daags	Clarithromycineconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Delamanid	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van delamanid verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van carbamazepine verhogen.	Niet aanbevolen
Anti-inflammatoire en antireumatische producten		
Meloxicam 15 mg	C _{max} van meloxicam ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anthelmintica, antiprotozoïca		
Halofantrine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van halofantrine verhogen.	Gecontra-indiceerd
Artemether-lumefantrine, praziquantel	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Kinine 300 mg	C _{max} van kinine ↔, AUC ↑ 96%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol, mizolastine, terfenadine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gecontra-indiceerd
Ebastine 20 mg	C _{max} van ebastine ↑ 2,5-voudig, AUC ↑ 6,2-voudig; C _{max} van carebastine ↔, AUC ↑ 3,1-voudig	Niet aanbevolen
Bilastine, rupatadine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Antineoplastische middelen		

Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan verhogen.	Gecontra-indiceerd
Venetoclax	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van venetoclax verhogen.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met chronische lymfatische leukemie tijdens het instellen en de dosistitratiefase van venetoclax. In andere gevallen: niet aanbevolen, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. Raadpleeg de voorschrijfinformatie van venetoclax.
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedine, trastuzumab-emtansine, vinca-alkaloïden (bijvoorbeeld vinflunine, vinorelbine)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen, met uitzondering van cabazitaxel en regorafenib. Er is geen statistisch significante wijziging in de blootstelling aan cabazitaxel waargenomen, maar wel een hoge variabiliteit in de resultaten. Verwacht wordt dat de AUC van regorafenib daalt (door schatting van de werkzame groep).	Niet aanbevolen
Cobimetinib 10 mg,	C _{max} van cobimetinib ↑ 3,2-voudig, AUC ↑ 6,7-voudig	Niet aanbevolen
Entrectinib	C _{max} van entrectinib ↑ 73%, AUC ↑ 6,0-voudig	Niet aanbevolen
Olaparib 100 mg	C _{max} van olaparib ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-voudig	Niet aanbevolen
Talazoparib	C _{max} van talazoparib ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Niet aanbevolen
Alitretinoïne (oraal), bortezomib, brentuximab-vedotine, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib, tretinoïne (oraal)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Busulfan 1 mg/kg om de 6 uur	C _{max} van busulfan ↑, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Gefitinib 250 mg	C _{max} van gefitinib 250 mg ↑, AUC ↑ 78%	Gebruiken met voorzichtigheid
Pemigatinib	C _{max} van pemigatinib ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antitrombotica		
Dabigatran, ticagrelor	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de	Gecontra-indiceerd

	concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	
Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Niet aanbevolen
Cilostazol, cumarinen (bijvoorbeeld warfarine)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Itraconazol kan de paritaprevirconcentraties verhogen.	Gecontra-indiceerd
Elbasvir/grazoprevir, tenofovirafenamidedumaraat (TAF), tenofoviridisoproxilfumaraat (TDF)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Niet aanbevolen
Cobicistat, elvitegravir (geboost met ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg driemaal daags	C _{max} van indinavir ↔, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Cardiovasculair stelsel (middelen met een werking op het renine-angiotensinesysteem, antihypertensiva, bètablokkers, calciumkanaalblokkers, cardiale therapie, diuretica)		
Bepridil, disopyramide, dofetilide, dronedaron, eplerenon, finerenon, ivabradine, lercanidipine, nisoldipine, ranolazine, sildenafil (pulmonaire hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gecontra-indiceerd
Aliskiren 150 mg,	C _{max} van aliskiren ↑ 5,8-voudig, AUC ↑ 6,5-voudig	Gecontra-indiceerd
Kinidine 100 mg	C _{max} van kinidine ↑ 59%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gecontra-indiceerd
Felodipine 5 mg	C _{max} van felodipine ↑ 7,8-voudig, AUC ↑ 6,3-voudig	Niet aanbevolen
Riociguat, tadalafil (pulmonaire hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Niet aanbevolen
Bosentan, diltiazem, guanfacine, andere dihydropyridinen (bijvoorbeeld amlodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine), verapamil	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Digoxine 0,5 mg	C _{max} van digoxine ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Gebruiken met voorzichtigheid
Nadolol 30 mg	C _{max} van nadolol ↑ 4,7-voudig, AUC ↑ 2,2-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Corticosteroïden voor systemisch gebruik, geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen		

Ciclesonide, salmeterol	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van salmeterol en de actieve metaboliet van ciclesonide verhogen.	Niet aanbevolen
Budesonide voor inhalatie 1 mg enkelvoudige dosis,	C _{max} van budesonide voor inhalatie ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-voudig; budesonideconcentratie (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 voor inhalatie 1 mg tweemaal daags	Concentratie van fluticason voor inhalatie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Methylprednisolon 16 mg	C _{max} van methylprednisolon p.o. ↑ 92%, AUC ↑ 3,9-voudig; AUC van methylprednisolon i.v. ↑ 2,6-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Fluticason nasaal	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van nasaal toegediend fluticason verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes		
Repaglinide 0,25 mg	C _{max} van repaglinide ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Gebruiken met voorzichtigheid
Saxagliptine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van saxagliptine verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Gastro-intestinale geneesmiddelen, waaronder antidiarreemiddelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen, anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, geneesmiddelen tegen constipatie, geneesmiddelen tegen maag-darmfunctiestoornissen		
Cisapride, naloxegol	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gecontra-indiceerd
Domperidon 20 mg	C _{max} van domperidon ↑ 2,7-voudig, AUC ↑ 3,2-voudig	Gecontra-indiceerd
Aprepitant, loperamide, netupitant	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Immunosuppressiva		
Voclosporine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van voclosporine verhogen.	Gecontra-indiceerd
Sirolimus (rapamycine)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van sirolimus verhogen.	Niet aanbevolen

Ciclosporine, tacrolimus	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg eenmaal daags	Concentratie van tacrolimus i.v. ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Lipidenmodificerende middelen		
Lomitapide	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van lomitapide verhogen.	Gecontra-indiceerd
Lovastatine 40 mg	C _{max} van lovastatine ↑ 14,5- > 20-voudig, AUC ↑ > 14,8- > 20-voudig; C _{max} van lovastatinezuur ↑ 11,5- tot 13-voudig, AUC ↑ 15,4- tot 20-voudig	Gecontra-indiceerd
Simvastatine 40 mg	C _{max} van simvastatinezuur ↑ 17-voudig, AUC ↑ 19-voudig	Gecontra-indiceerd
Atorvastatine	Atorvastatinezuur: C _{max} ↔ tot ↑ 2,5-voudig, AUC ↑ 40% tot 3-voudig	Niet aanbevolen
Psychoanaleptica, psycholeptica (bijvoorbeeld antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon, pimozide, quetiapine, sertindol	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gecontra-indiceerd
Midazolam (oraal) 7,5 mg	C _{max} van midazolam (oraal) ↑ 2,5- tot 3,4-voudig, AUC ↑ 6,6- tot 10,8-voudig	Gecontra-indiceerd
Triazolam 0,25 mg	C _{max} van triazolam ↑, AUC ↑	Gecontra-indiceerd
Alprazolam 0,8 mg	C _{max} van alprazolam ↔, AUC ↑ 2,8-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Aripiprazol 3 mg	C _{max} van aripiprazol ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Gebruiken met voorzichtigheid
Brotizolam 0,5 mg	C _{max} van brotizolam ↔, AUC ↑ 2,6-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Buspiron 10 mg	C _{max} van buspiron ↑ 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 onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van midazolam verhogen na oromucosale toediening.	Gebruiken met voorzichtigheid
Risperidon 2-8 mg/dag	Concentratie van risperidon en actieve metaboliet ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Zopiclon 7,5 mg	C _{max} van zopiclon ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Gebruiken met voorzichtigheid
Cariprazine, galantamine, haloperidol, reboxetine, venlafaxine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel		

Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg tweemaal daags	$C_{\max}$ van ivacaftor $\uparrow$ 3,6-voudig, AUC $\uparrow$ 4,3-voudig $C_{\max}$ van lumacaftor $\leftrightarrow$, AUC $\leftrightarrow$	Niet aanbevolen
Ivacaftor	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ivacaftor verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel, andere gynaecologische middelen		
Cabergoline, diënogest, ulipristal	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Urologische middelen		
Avanafil, dapoxetine, darifenacine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gecontra-indiceerd
Fesoterodine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van de actieve metabolieten, 5-hydroxymethyl- tolterodine verhogen.	Matig ernstige of ernstige nier- of leverfunctiestoornis: gecontra-indiceerd; lichte nier- of leverfunctiestoornis: gelijktijdig gebruik moet worden vermeden; normale nier- of leverfunctiestoornis: gebruiken met voorzichtigheid met een maximale dosis fesoterodine van 4 mg.
Solifenacine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van solifenacine verhogen.	Ernstige nierfunctiestoornis: gecontra-indiceerd Matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis: gecontra-indiceerd Gebruiken met voorzichtigheid bij alle andere patiënten met een maximale dosis solifenacine van 5 mg.
Vardenafil	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van vardenafil verhogen.	Gecontra-indiceerd bij patiënten ouder dan 75 jaar; anders niet aanbevolen.
Alfuzosine, silodosine, tadalafil (erectiele disfunctie en benigne prostaathyperplasie), tamsulosine, tolterodine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Niet aanbevolen
Dutasteride, imidafenacine, sildenafil (erectiele disfunctie)	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid

Oxybutynine 5 mg	C _{max} van oxybutynine ↑ 2-voudig, AUC ↑ 2-voudig; C _{max} van N-desethyloxybutynine ↔, AUC ↔; na transdermale toediening: hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van oxybutynine verhogen na transdermale toediening.	Gebruiken met voorzichtigheid
Diverse geneesmiddelen en andere stoffen		
Colchicine	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van colchicine verhogen.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Niet aanbevolen bij andere patiënten.
Eliglustat	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, wordt verwacht dat itraconazol de concentraties van eliglustat verhoogt.	Gecontra-indiceerd by langzame metaboliseerders (PM's) van CYP2D6. Gecontra-indiceerd bij middelmatige metaboliseerders (IM's) of extensieve metaboliseerders (EM's) van CYP2D6 die een sterke of matig sterke CYP2D6-remmer gebruiken. Gebruiken met voorzichtigheid bij IM's en EM's van CYP2D6. Bij EM's van CYP2D6 met een lichte leverfunctiestoornis moet een dosis eliglustat van 84 mg/dag overwogen worden.
Cinacalcet	Hoewel niet rechtstreeks onderzocht, zal itraconazol waarschijnlijk de concentraties van cinacalcet verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Itraconazol Ascend mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij voor levensbedreigende gevallen waarbij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële schadelijke effect voor de foetus (zie rubriek 4.3). Uit dieronderzoek met itraconazol is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er is beperkte informatie over het gebruik van itraconazol tijdens de zwangerschap. Tijdens postmarketingervaring zijn gevallen van aangeboren afwijkingen gemeld. Deze gevallen omvatten afwijkingen van skelet, urogenitale stelsel en cardiovasculaire stelsel en oogheelkundige afwijkingen evenals chromosomale en meervoudige afwijkingen. Een oorzakelijk verband met itraconazol is niet vastgesteld.

Epidemiologische gegevens over blootstelling aan itraconazol gedurende het eerste trimester van de zwangerschap – voornamelijk bij patiënten met een kortdurende behandeling voor vulvovaginale candidose – duiden niet op een verhoogd risico op afwijkingen in vergelijking met controleproefpersonen die niet waren blootgesteld aan bekende teratogenen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden en itraconazol-capsules gebruiken, moeten anticonceptie gebruiken. Effectieve anticonceptie moet worden voortgezet tot de volgende menstruatieperiode na het einde van de behandeling met itraconazol.

Borstvoeding

Een zeer kleine hoeveelheid itraconazol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom moeten de verwachte voordelen van behandeling met itraconazol-capsules tegen het potentiële risico van borstvoeding worden afgewogen. Bij twijfel mag de patiënt geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Op basis van gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek waren er geen aanwijzingen voor een primaire invloed op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van bijwerkingen zoals duizeligheid, visuele stoornissen en gehoorverlies (zie rubriek 4.8), die in sommige gevallen kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij behandeling met itraconazol-capsules die zijn vastgesteld in klinische onderzoeken en/of uit spontane meldingen, waren hoofdpijn, buikpijn en nausea. De ernstigste bijwerkingen waren ernstige allergische reacties, hartfalen/congestief hartfalen/pulmonaal oedeem, pancreatitis, ernstige hepatotoxiciteit (waaronder sommige gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop) en ernstige huidreacties. Raadpleeg de subrubriek “Lijst met bijwerkingen in tabelvorm” voor de frequenties en voor andere waargenomen bijwerkingen. Raadpleeg rubriek 4.4 voor aanvullende informatie over andere ernstige effecten.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in de tabel hieronder zijn afkomstig uit open-label en dubbelblinde klinische onderzoeken met itraconazol-capsules bij 8.499 patiënten die werden behandeld voor dermatomycosen of onychomycose en uit spontane meldingen.

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer per systeem/orgaanklasse. Binnen elk systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar incidentie met de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat)

Bijwerkingen	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Soms</i>	Sinusitis, bovenste-luchtweginfectie, rinitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	Overgevoeligheid*
<i>Zelden</i>	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	
Niet bekend	Pseudoaldosteronisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zelden</i>	Hypertriglyceridemie
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Hoofdpijn
<i>Zelden</i>	Paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie
Oogaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Visuele stoornis (waaronder diplopie en wazig zien)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Zelden</i>	Tijdelijk of permanent gehoorverlies*, tinnitus
Hartaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Congestief hartfalen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Buikpijn, nausea
<i>Soms</i>	Diarree, braken, constipatie, dyspepsie, flatulentie
<i>Zelden</i>	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Soms</i>	Afwijkende leverfunctie
<i>Zelden</i>	Ernstige hepatotoxiciteit (waaronder enkele gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop)* Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Soms</i>	Urticaria, rash, pruritus

<i>Zelden</i>	Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, alopecia, fotosensitiviteit
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Zelden</i>	Pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Soms</i>	Menstruatiestoornis
<i>Zelden</i>	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zelden</i>	Oedeem
Onderzoeken	
<i>Zelden</i>	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd

**zie rubriek 4.4*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hieronder wordt een lijst gegeven met bijwerkingen die in verband zijn gebracht met itraconazol en die zijn gemeld in klinische onderzoeken met itraconazol drank en intraveneus itraconazol, met uitzondering van de bijwerkingsterm “injectieplaatsontsteking” die specifiek is voor de toedieningsweg met een injectie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Granulocytopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	Verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie* (zie rubriek 4.4), duizeligheid, somnolentie, tremor
Hartaandoeningen	Hartfalen, linkerventrikelfalen, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pulmonaal oedeem, dysfonie, hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	Maagdarmsstelselaandoening
Lever- en galaandoeningen	Leverfalen* (zie rubriek 4.4), hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erythemateuze rash, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Verminderde nierfunctie, urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gegeneraliseerd oedeem, gezichtsoedeem, borstkaspijn, pyrexie, pijn, vermoeidheid, koude rillingen
Onderzoeken	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, alkalische fosfatase in bloed verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, bloedureum verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, urineanalyse abnormaal

Pediatrische patiënten

Itraconazol harde capsule

De veiligheid van itraconazol-capsules werd geëvalueerd bij 165 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar die deelnamen aan 14 klinische onderzoeken (4 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken; 9 open-label onderzoeken en 1 onderzoek met een open-label fase die werd 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 onderzoeken waren de vaakst gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten hoofdpijn (3,0%), braken (3,0%), buikpijn (2,4%), diarree (2,4%), afwijkende leverfunctie (1,2%), hypotensie (1,2%), nausea (1,2%) en urticaria (1,2%). De ernst van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met de ernst van de bijwerkingen die is waargenomen bij volwassenen, maar de incidentie is hoger bij pediatrische patiënten.

Itraconazol drank

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 onderzoeken. Deze patiënten kregen minstens één dosis itraconazol drank voor profylaxe van schimmelinfecties of voor de behandeling van spruw of een systemische schimmelinfectie en leverden veiligheidsgegevens. Op basis van de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische onderzoeken waren de zeer vaak gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten braken (36,0%), pyrexie (30,8%), diarree (28,4%), slijmvliesontsteking (23,2%), rash (22,8%), buikpijn (17,2%), nausea (15,6%), hypertensie (14,0%) en hoesten (11,2%). De aard van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met de aard van de bijwerkingen die is waargenomen bij volwassen proefpersonen, 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 bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

In het algemeen kwamen de bijwerkingen die werden gemeld bij overdosering overeen met die gemeld bij gebruik van itraconazol (zie rubriek 4.8).

Behandeling

In geval van een overdosering moeten ondersteunende maatregelen worden toegepast. Itraconazol kan niet worden verwijderd met hemodialyse. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

Het is raadzaam contact op te nemen met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum om te weten welke de meest recente aanbevelingen zijn voor behandeling van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaat, ATC-code: J02AC02

Werkingsmechanisme

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De farmacokinetische/farmacodynamische relatie van itraconazol, en voor triazolen in het algemeen, is niet helemaal duidelijk en wordt bemoeilijkt door een beperkt inzicht in de farmacokinetiek van antimycotica.

Resistentiemechanisme(n)

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

- overexpressie van ERG11 dat codeert voor het doelenzym 14-alfa-demethylase;
- puntmutaties in ERG11 die leiden tot verminderde affiniteit van 14-alfa-demethylase voor itraconazol;
- overexpressie van het transporteiwit van het geneesmiddel, wat leidt tot toegenomen efflux van itraconazol uit de schimmelcellen (d.w.z. verwijdering van itraconazol uit zijn doel);
- kruisresistentie tussen vertegenwoordigers van de klasse der azolen is waargenomen bij *Candida* spp., hoewel resistentie tegen één vertegenwoordiger van de klasse niet noodzakelijk betekent dat het ook resistent is tegen andere azolen.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) heeft voor itraconazol interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de minimale remmende concentratie (*minimum inhibitory concentration*, MIC). Die criteria zijn te vinden op: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor bepaalde species, en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig, moet advies van een deskundige worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij op zijn minst sommige types infecties in twijfel wordt getrokken.

De gevoeligheid van schimmels *in vitro* voor itraconazol hangt af van de grootte van het inoculum, de incubatietemperatuur, de groeifase van de schimmel en het gebruikte kweekmedium. Daarom kan de minimale remmende concentratie van itraconazol sterk variëren. Gevoeligheid in de tabel hieronder is gebaseerd op MIC₉₀ < 1 mg itraconazol/l. Er is geen correlatie tussen de gevoeligheid *in vitro* en de klinische werkzaamheid.

Gewoonlijk gevoelige soorten

<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp. (waaronder <i>H. capsulatum</i>)
<i>Malassezia</i> (voorheen <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (voorheen <i>Penicillium</i>) <i>marneffei</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Organismen met inherente resistentie
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Deze organismen kunnen voorkomen bij patiënten die terugkeren van een reis buiten Europa.

² Itraconazol-resistente stammen van *Aspergillus fumigatus* zijn gemeld.

³ Van nature middelmatige gevoeligheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische kenmerken

Piekplasmaconcentraties van itraconazol worden bereikt binnen 2 tot 5 uur na orale toediening. Als gevolg van de niet-lineaire farmacokinetiek is er sprake van accumulatie van itraconazol in plasma bij meervoudige dosering. In het algemeen worden steady-stateconcentraties bereikt binnen ongeveer 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 eenmaal daags, 200 mg eenmaal daags en 200 mg tweemaal daags. De terminale halfwaardetijd van itraconazol varieert doorgaans van 16 tot 28 uur na een enkelvoudige dosis en neemt toe tot 34 tot 42 uur bij herhaalde dosering. Zodra de behandeling wordt stopgezet, dalen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 tot 14 dagen tot een bijna ondetecteerbare concentratie, afhankelijk van de dosis en

duur van de behandeling. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde totale plasmaklaring van itraconazol 278 ml/min. De klaring van itraconazol daalt bij hogere doses door het verzadigbare hepatische metabolisme.

Absorptie

Na orale toediening wordt itraconazol snel geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties van het onveranderde geneesmiddel worden bereikt binnen 2 tot 5 uur na een orale capsuledosis. De waargenomen absolute biologische beschikbaarheid van itraconazol bedraagt ongeveer 55%. De orale biologische beschikbaarheid is maximaal als de capsules onmiddellijk na een volledige maaltijd worden ingenomen.

De absorptie van itraconazol-capsules is verminderd bij personen met een verminderde zuurgraad in de maag, zoals personen die geneesmiddelen gebruiken die maagzuurremmers worden genoemd (bijvoorbeeld H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers) of personen met achloorhydrie, veroorzaakt door bepaalde aandoeningen (zie rubriek 4.4). Bij deze personen is de absorptie van itraconazol bij nuchtere toediening hoger wanneer Itraconazol Ascend 100 mg harde capsules worden toegediend met een zure drank (zoals niet-light cola). Wanneer Itraconazol Ascend 100 mg harde capsules als een enkelvoudige dosis van 200 mg nuchter werden toegediend met niet-light cola na een voorafgaande behandeling met ranitidine, een H₂-receptorantagonist, was de absorptie van itraconazol vergelijkbaar met de absorptie die werd waargenomen wanneer Itraconazol Ascend 100 mg harde capsules alleen werden toegediend.

Blootstelling aan itraconazol is lager met de capsuleformulering dan met de drank wanneer dezelfde dosis itraconazol wordt gegeven (zie rubriek 4.4).

Distributie

Het grootste deel van itraconazol in plasma is gebonden aan eiwit (99,8%), waarbij albumine de belangrijkste bindingscomponent is (99,6% voor de hydroxymetaboliet). Het heeft ook een uitgesproken affiniteit voor lipiden. Slechts 0,2% van het itraconazol in plasma is aanwezig in de vrije vorm. Itraconazol wordt verdeeld in een groot schijnbaar volume in het lichaam (> 700 l), wat duidt op een uitgebreide distributie in weefsels: concentraties in longen, nieren, lever, bot, maag, milt en spieren bleken twee tot drie keer hoger te zijn dan de overeenkomstige concentraties in plasma, en de opname in keratineweefsels, met name de huid, is tot vier keer hoger dan in plasma. Concentraties in de cerebrospinale vloeistof zijn veel lager dan in plasma, maar de werkzaamheid is aangetoond tegen infecties die aanwezig zijn in het cerebrospinale vocht.

Metabolisme

Itraconazol wordt uitgebreid door de lever gemetaboliseerd tot een groot aantal metabolieten. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat betrokken is bij het metabolisme van itraconazol. De belangrijkste metaboliet is hydroxy-itraconazol dat *in vitro* een antischimmelactiviteit heeft die vergelijkbaar is met die van itraconazol. Dalconcentraties van hydroxy-itraconazol in plasma zijn tweemaal hoger dan die van itraconazol.

Eliminatie

Binnen één week na toediening van een orale dosis wordt itraconazol voor ongeveer 35% uitgescheiden in urine in de vorm van inactieve metabolieten en voor ongeveer 54% met de feces. De renale excretie van itraconazol en de actieve metaboliet hydroxy-itraconazol bedraagt minder dan 1% van een intraveneuze dosis. Op basis van een orale, radioactief gelabelde dosis varieert de fecale excretie van onveranderd geneesmiddel van 3% tot 18% van de dosis. Aangezien herdistributie van itraconazol uit keratineweefsels verwaarloosbaar blijkt te zijn, 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

stopzetting van een 4 weken durende behandeling gehandhaafd en in nagelhoornstof – waar itraconazol al 1 week na het begin van de behandeling detecteerbaar is – gedurende minstens zes maanden na het einde van een behandelperiode van 3 maanden.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Itraconazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. Een farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd met één enkele dosis itraconazol van 100 mg (één capsule van 100 mg) bij 6 gezonde proefpersonen en 12 proefpersonen met cirrose. Een statistisch significante daling van de gemiddelde $C_{\max}$ (47%) en een tweevoudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd (37 ± 17 uur *versus* 16 ± 5 uur) van itraconazol werden waargenomen bij proefpersonen met cirrose in vergelijking met gezonde proefpersonen. De algehele blootstelling aan itraconazol, op basis van de AUC, was echter vergelijkbaar tussen patiënten met cirrose en gezonde proefpersonen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over langdurig gebruik van itraconazol bij patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van oraal itraconazol bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd met een enkelvoudige dosis van 200 mg itraconazol (vier capsules van 50 mg) bij drie groepen patiënten met een nierfunctiestoornis (uremie: $n = 7$, hemodialyse: $n = 7$ en continue ambulante peritoneale dialyse: $n = 5$). Bij proefpersonen met uremie met een gemiddelde creatinineklaring van $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ was de blootstelling, op basis van de AUC, licht verlaagd in vergelijking met parameters bij een normale populatie. Dit onderzoek toonde geen significant effect aan van hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse op de farmacokinetiek van itraconazol ($T_{\max}$, $C_{\max}$ en AUC_{0-8u}). Profielen van plasmaconcentratie *versus* tijd toonden een grote interindividuele variatie aan bij alle drie de groepen.

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis waren de gemiddelde terminale halfwaardetijden van itraconazol bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (in dit onderzoek gedefinieerd als $\text{CrCl } 50\text{--}79 \text{ ml/min}$), een matig ernstige nierfunctiestoornis (in dit onderzoek gedefinieerd als $\text{CrCl } 20\text{--}49 \text{ ml/min}$) en een ernstige nierfunctiestoornis (in dit onderzoek gedefinieerd als $\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}$) vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen (spreiding van gemiddelden: 42–49 uur vs. 48 uur bij respectievelijk patiënten met een nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen). De algehele blootstelling aan itraconazol, op basis van de AUC, was afgenomen bij patiënten met een matig ernstige en ernstige nierfunctiestoornis met respectievelijk ongeveer 30% en 40%, in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over langdurig gebruik van itraconazol bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Dialyse heeft geen effect op de halfwaardetijd of klaring van itraconazol of hydroxy-itraconazol (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van itraconazol bij pediatrische patiënten. Klinische farmacokinetische onderzoeken met kinderen en adolescenten in de leeftijd tussen 5 maanden en 17 jaar werden uitgevoerd met de itraconazol-formulering van capsules, drank of de intraveneuze formulering. Individuele doses met de formulering van capsule en drank varieerden van 1,5 tot 12,5 mg/kg per dag, eenmaal daags of tweemaal daags toegediend. De intraveneuze formulering werd gegeven als een enkele infusie van 2,5 mg/kg, of een infusie van 2,5 mg/kg eenmaal daags of tweemaal daags gegeven. Voor dezelfde dagelijkse dosis bereikte de tweemaal daagse dosering, vergeleken met de eenmaal daagse dosering, piek- en dalconcentraties die vergelijkbaar zijn met de

eenmaal daagse dosering bij volwassenen. Er werd geen significante afhankelijkheid van leeftijd waargenomen voor de AUC en totale klaring uit het lichaam van itraconazol, terwijl er een zwak verband tussen leeftijd en het distributievolume, de $C_{\max}$ en de terminale eliminatiesnelheid van itraconazol werd waargenomen. De schijnbare klaring en het schijnbare distributievolume van itraconazol bleken gerelateerd te zijn aan het gewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Itraconazol

Onderzoeken naar acute orale toxiciteit met itraconazol bij muizen, ratten, cavia's en honden duiden op een brede veiligheidsmarge (4 tot 16 keer de maximale aanbevolen dosering voor mensen [*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD] van 400 mg/dag gebaseerd op mg/m^2 per dag).

Itraconazol is geen primair carcinogeen bij ratten tot 13 mg/kg per dag (bij mannetjes) en 52 mg/kg per dag (bij vrouwtjes) of bij muizen tot 80 mg/kg per dag (1 keer de MRHD op basis van mg/m^2 per dag).

Niet-klinische gegevens van itraconazol duiden niet op genotoxiciteit, primaire carcinogeniciteit of verminderde vruchtbaarheid. Bij hoge doses, (40 en 80 mg/kg per dag bij ratten [1 tot 2 keer de MRHD op basis van mg/m^2 per dag]) werden effecten waargenomen in de bijnierschors, de lever en het mononucleaire fagocytenstelsel, maar deze lijken weinig relevant te zijn voor het voorgestelde klinische gebruik. Na chronische toediening van itraconazol werd een algemene lagere botmineraaldichtheid waargenomen bij juveniele honden (er werd geen toxiciteit waargenomen tot 20 mg/kg per dag [2 keer de MRHD op basis van mg/m^2 per 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 vastgesteld dat itraconazol een dosisafhankelijke stijging in maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniciteit veroorzaakte bij ratten en muizen bij 40 en 160 mg/kg per dag (1 en 4 keer de MRHD op basis van mg/m^2 per dag) en bij muizen bij 80 en 160 mg/kg per dag (1 en 4 keer de MRHD op basis van mg/m^2 per dag). Bij ratten bestond de teratogeniciteit uit ernstige skeletafwijkingen; bij muizen bestond die uit encefalokèle en macroglossie. Er werden geen teratogene effecten gevonden bij konijnen tot een dosis van 80 mg/kg per dag (4 keer de MRHD op basis van mg/m^2 per dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Suikerbolletjes
Hypromellose 2910
Poloxameer 188
Macrogol 20000
Talk
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Capsuleomhulling:

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Titaandioxide (E171)
Patentblauw V (E131)
Karmozijn (E122)

Drukinkt:

Schellak (E904)

Propyleenglycol (E1520)

Ammoniumhydroxide (E527)

Kaliumhydroxide (E525)

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten:

4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 18, 28, 30, 60 en 100 harde capsules

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Ascend GmbH

c/o Pollux Business Center GmbH

Sebastian-Kneipp-Straße 41

60439 Frankfurt am Main

Duitsland

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

RVG 133677

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST