

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	<i>NL/H/0641</i> <i>RVG 28430</i>	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 16

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazol CF 100 mg capsules, capsule hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 100 mg itraconazol.

Hulpstof met bekend effect: Iedere capsule bevat 195 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Langwerpige, rode, ondoorzichtige, harde gelatine capsule (formaat 0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Vulvovaginale candidiasis
- Orale candidiasis, dermatomycosen (bijv. tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea manus) en onychomycosen (veroorzaakt door dermatofyten en schimmels), pityriasis versicolor
- Lymfocutane sporotrichose, paracoccidioidomycose, blastomycose (bij immunocompetente patiënten) en histoplasmose.
- Itraconazol kan worden toegepast bij patiënten met invasieve aspergillose die refractair of intolerant zijn gebleken voor Amfotericine B.

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antischimmelmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Doseringsaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten

- Vulvovaginale candidiasis: 200 mg in de ochtend en 200 mg in de avond gedurende 1 dag.
- Orale candidiasis: 100 mg eenmaal per dag gedurende 2 weken.
- Tinea corporis, tinea cruris: 100 mg eenmaal per dag gedurende 2 weken.
- Tinea pedis, tinea manus: 100 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken.
- Pityriasis versicolor: 200 mg eenmaal per dag gedurende 1 week.
- Onychomycose:
 - *pulstherapie*
Een puls bestaat uit twee capsules tweemaal per dag gedurende een week (400 mg/dag), gevolgd door een periode van drie medicatievrije weken.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	<i>NL/H/0641</i> <i>RVG 28430</i>	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 16

In totaal worden 3 pulsen gegeven voor onychomycose bij teennagels, en 2 pulsen worden aanbevolen voor onychomycose bij vingernagels.

- *continue behandeling*
Eenmaal per dag twee capsules (200 mg/dag) gedurende 3 maanden.
Het resultaat van de behandeling zal nog toenemen na het beëindigen van de medicatie als de nagel groeit.
- Lymfocutane sporotrichose*: 100 mg eenmaal per dag gedurende 3 maanden.
- Paracoccidioidomycose*: 100 mg eenmaal per dag gedurende 6 maanden.
- Blastomycose*: 100 mg eenmaal per dag, eventueel te verhogen tot 200 mg tweemaal per dag gedurende 6 maanden.
- Histoplasmose*: 200 mg eenmaal per dag, eventueel te verhogen tot 200 mg tweemaal per dag gedurende 8 maanden.
- Invasieve aspergillose: Begin met een dosering van 200 mg driemaal per dag gedurende 4 dagen en ga daarna over op 200 mg tweemaal per dag totdat de kweken negatief zijn of totdat de letsels verdwenen zijn (duurt 2-5 maanden) of tenminste tot het einde van de neutropenie.

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

Bij huidinfecties worden optimale klinische resultaten 1-4 weken na het beëindigen van de behandeling bereikt en voor nagelinfecties 6-9 maanden na het beëindigen van de behandeling. Dit komt omdat eliminatie van itraconazol uit huid en nagels langzamer is dan uit plasma.

Pediatrische patiënten

Aangezien de klinische gegevens over het gebruik van itraconazol (orale oplossing) bij kinderen beperkt zijn, wordt het gebruik van de oplossing bij kinderen niet aangeraden, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4).

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

Ouderen

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van itraconazol bij ouderen om het gebruik aan te raden, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

Leverfunctiestoornissen

Itraconazol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Een lichte afname van de orale biologische beschikbaarheid is waargenomen bij cirrotische patiënten, hoewel dit niet statistisch significant was. De terminale halfwaardetijd was slechts licht, maar statistisch significant, toegenomen. De dosis dient indien nodig aangepast te worden. Controle van de plasmaconcentratie kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol kan bij patiënten met nierfunctiestoornissen verlaagd zijn. Dosisaanpassing kan overwogen worden. Controle van de plasmaconcentratie kan nodig zijn. Itraconazol kan niet verwijderd worden middels dialyse (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 16

Afgenomen zurigheid van de maag

De absorptie van itraconazol is afgenomen wanneer de zurigheid van de maag is afgenomen. Voor informatie met betrekking tot patiënten met achloorhydrie en patiënten die zuurremmende of zuurneutraliserende geneesmiddelen gebruiken, zie rubriek 4.4.

AIDS / neutropenie

Afgenomen absorptie bij patiënten met AIDS en neutropenie kan leiden tot een lage plasmaconcentratie van itraconazol en ontoereikende effectiviteit. In dit soort gevallen kan controle van de plasmaconcentratie en indien nodig dosisaanpassing geïndiceerd zijn.

Wijze van toediening

Itraconazolcapsules zijn voor oraal gebruik.

De capsules dienen direct na een maaltijd ingenomen te worden.

De capsules dienen in hun geheel doorgeslikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij het gebruik van itraconazolcapsules (zie ook rubriek 4.5):
 - door CYP3A4 gemetaboliseerde substraten die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen - bijv. astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimozide, kinidine, sertindol en terfenadine. Gelijktijdige toediening hiervan met Itraconazolcapsules kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze substraten, die mogelijk een verlenging van het QT-interval veroorzaken en in zeldzame gevallen aanleiding kunnen geven tot ‘torsade de pointes’;
 - CYP3A4 gemetaboliseerde HMG-CoA-reductaseremmers zoals atorvastatine, lovastatine en simvastatine;
 - triazolam en oraal toegediend midazolam;
 - ergot-alkaloïden zoals dihydro-ergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methyleergometrine (methylegonovine);
 - eletriptan;
 - nisoldipine.
- Itraconazolcapsules mogen niet worden ingenomen door patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen of congestief hartfalen in de anamnese, behalve in het geval van behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Itraconazolcapsules mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (met uitzondering van levensbedreigende situaties). Zie rubriek 4.6.
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die itraconazol gebruiken, dienen maatregelen te nemen voor goede anticonceptie. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het eind van de behandeling met itraconazol.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 16

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

Effecten op het hart

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

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 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 duur van de behandeling en de individuele risicofactoren voor hartfalen. Deze risicofactoren zijn onder andere hartziekte zoals ischemische hartziekte en hartklepaandoeningen; belangrijke longziekten zoals chronische obstructieve longziekte; en nierfalen en andere oedemateuze aandoeningen. Dergelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van 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 worden gestopt.

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

Effecten op de lever

Tijdens het gebruik van itraconazol hebben zich zeer zeldzame gevallen van ernstige levertoxiciteit voorgedaan, waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen. De meeste gevallen van ernstige hepatotoxiciteit betroffen patiënten die voorafgaand aan de behandeling al een leveraandoening hadden, die behandeld werden voor systemische indicaties, die leden aan andere ernstige aandoeningen en/of die andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten. In enkele gevallen betrof het patiënten die geen bestaande leveraandoening hadden. Sommige van deze gevallen traden al tijdens de eerste maand van de behandeling op; een paar zelfs al in de eerste week. Er dient dan ook te worden overwogen om de leverfuncties van patiënten die met itraconazol worden behandeld, regelmatig te controleren. De patiënten dienen tevens te worden geïnstrueerd signalen en symptomen die op hepatitis kunnen wijzen, zoals anorexia, misselijkheid, braken, vermoeidheid, buikpijn of donkere urine, onmiddellijk aan de arts te melden. Bij deze patiënten dient de behandeling onmiddellijk gestaakt te worden en dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd. Bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden of een bestaande leveraandoening, of bij patiënten die een leveraandoening hebben doorgemaakt door het gebruik van andere geneesmiddelen, dient niet met de behandeling te worden begonnen, tenzij de verwachte voordelen groter zijn dan het risico op leverletsel. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie die itraconazol gebruiken, dienen leverenzymen regelmatig te worden gecontroleerd.

Verminderde zuurgraad van de maag

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	<i>NL/H/0641</i> <i>RVG 28430</i>	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 16

De absorptie van itraconazol uit itraconazolcapsules is verminderd als de zuurgraad van de maag verlaagd is. Patiënten die ook zuurbindende middelen (bijv. aluminiumhydroxide) krijgen toegediend, dienen deze middelen tenminste twee uur na toediening van itraconazolcapsules in te nemen. Bij patiënten met achloorhydrie, zoals soms bij aids-patiënten of bij patiënten die zuurremmende middelen gebruiken (bijv. H₂-antagonisten, protonpompremmers), wordt geadviseerd om itraconazolcapsules met een koolzuurhoudende frisdrank met een lage pH in te nemen (bijv. cola).

Pediatrische patiënten

Aangezien de klinische gegevens over het gebruik van itraconazolcapsules bij kinderen beperkt zijn, dient het geneesmiddel niet bij kinderen te worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Ouderen

Er zijn slechts in beperkte mate klinische gegevens over het gebruik van itraconazol bij oudere patiënten. Itraconazolcapsules dienen niet bij oudere patiënten te worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Leverinsufficiëntie

Itraconazol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol is verminderd bij patiënten met levercirrose, hoewel niet statistisch significant. De terminale halfwaardetijd van itraconazol bij patiënten met levercirrose is licht, maar statistisch significant, verlengd. Een dosisaanpassing kan overwogen worden. Monitoren van plasmaspiegels kan nodig zijn.

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol kan lager zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aanpassing van de dosis kan worden overwogen.

Gehoerverlies

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

Immuungecompromiteerde patiënten

In sommige immuungecompromiteerde patiënten (bijv. neutropenie, AIDS of orgaan getransplanteerde patiënten) die agressief met chemotherapeutica en antibiotica worden behandeld kan de beschikbaarheid van itraconazol zijn verlaagd. Het verdient daarom aanbeveling om bij deze patiënten de plasmaconcentratie van itraconazol te volgen en de dosis zo nodig te verhogen.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties

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

AIDS-patiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 16

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

Neuropathie

Als er een neuropathie optreedt die mogelijk aan itraconazolcapsules is toe te schrijven, dient de behandeling te worden stopgezet.

Stoornissen van de koolhydraatstofwisseling

Dit middel bevat sucrose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Kruisresistentie

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

Mogelijke interacties

Met itraconazol kunnen klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties optreden (zie rubriek 4.5). Itraconazol mag niet worden gebruikt binnen 2 weken na de beëindiging van een behandeling met een (genees)middel dat CYP3A4 induceert (rifampicine, rifabutine, fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, *Hypericum perforatum* (sint-janskruid)). Het gebruik van itraconazol met deze geneesmiddelen kan leiden tot subtherapeutische plasmaspiegels van itraconazol en derhalve tot falen van de behandeling.

Gelijktijdig gebruik van itraconazol en ergot-alkaloïden zoals ergotamine kan, vanwege de inhibitie van CYP3A4 door itraconazol, leiden tot hogere concentraties van ergot-alkaloïden. Dit kan leiden tot symptomen van ergotisme.

Langdurig gebruik

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de absorptie van itraconazol beïnvloeden

Geneesmiddelen die de concentratie van het maagzuur verlagen, verslechteren de absorptie van itraconazol uit itraconazolcapsules (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die het metabolisme van itraconazol beïnvloeden

Itraconazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door het cytochroom CYP3A4.

Er zijn interactiestudies uitgevoerd met rifampicine, rifabutine en fenytoïne; krachtige CYP3A4-enzym inducerende middelen. De biologische beschikbaarheid van itraconazol en hydroxy-itraconazol was in deze studies tot een zodanig niveau verlaagd dat de werkzaamheid in grote mate verminderd zou kunnen zijn. Daarom wordt de combinatie van itraconazol met deze enzyminducerende middelen niet aangeraden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 16

Over andere enzyminducerende middelen zoals carbamazepine, *Hypericum perforatum* (sint-janskruid), fenobarbital en isoniazide zijn geen gegevens beschikbaar, maar met een soortgelijk effect moet rekening worden gehouden. Itraconazol dient niet te worden toegediend binnen 2 weken na stopzetting van eender welke behandeling met een CYP3A4-enzym inducerend middel.

Krachtige remmers van dit enzym zoals ritonavir, indinavir, saquinavir, sildenafil, tadalafil, bepaalde antineoplastische middelen, sirolimus, claritromycine en erytromycine kunnen de biologische beschikbaarheid van itraconazol verhogen. Voor gelijktijdig gebruik met sildenafil wordt een dosisverlaging tot 25 mg aanbevolen.

Effect van itraconazol op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Itraconazol kan het metabolisme remmen van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochromen van het type 3A. Dit kan leiden tot een verhoging en/of verlenging van de werking en bijwerking van deze geneesmiddelen. Als andere geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt, wordt aanbevolen om het metabolisme ervan na te gaan in de productinformatie. Na het stoppen van de behandeling dalen de plasmaconcentraties van itraconazol geleidelijk, afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling (zie rubriek 5.2). Hiermee dient rekening te worden gehouden als men het inhiberend effect van itraconazol op co-medicatie beschouwt.

Voorbeelden hiervan:

De volgende geneesmiddelen zijn gecontraïndiceerd met itraconazol:

- astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, kinidine, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimozide, sertindol en terfenadine. De gelijktijdige toediening hiervan kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze substraten die mogelijk een verlenging van het QT-interval veroorzaken en in zeldzame gevallen aanleiding kunnen geven tot 'torsade de pointes';
- CYP3A4 gemetaboliseerde HMG-CoA-reductaseremmers zoals atorvastatine, simvastatine en lovastatine;
- triazolam en oraal midazolam;
- ergot-alkaloïden zoals dihydro-ergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylelrgometrine (methylelrgonovine);
- eletriptan;
- nisoldipine.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblockers, gezien het verhoogde risico van hartfalen. Naast mogelijke farmacokinetische interacties waarbij het geneesmiddelenmetaboliserend enzym CYP3A4 betrokken is, kunnen calciumkanaalblockers een negatief inotrop effect hebben dat aanvullend kan zijn op dat van itraconazol.

De volgende geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden en hun plasmaconcentraties, effecten of neveneffecten dienen gevolgd te worden. De dosis van deze middelen, indien tegelijk toegediend met itraconazol, moet zonodig verlaagd worden:

- **Orale anticoagulantia:**
Itraconazol kan de werking van warfarine versterken. Het wordt aanbevolen om de protrombinetijd te controleren indien deze combinatie gebruikt wordt.
- **Hiv-protease inhibitoren zoals ritonavir, indinavir, saquinavir:**
Vanwege het feit dat HIV-proteaseremmers voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 kunnen verhoogde plasmaconcentraties verwacht worden bij gelijktijdig gebruik.
- **Bepaalde oncolytica zoals vinca-alkaloïden, busulfan, docetaxel en trimetrexaat:**
Itraconazol kan het metabolisme van deze middelen remmen. De klaring van busulfan was afgenomen met 20 % bij gelijktijdige toediening.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 16

- CYP3A4 gemetaboliseerde calciumkanaalblokkers zoals die van het dihydropyridine-type en verapamil.
- Bepaalde immunosuppressiva: ciclosporine, tacrolimus, rapamycine (ook bekend als sirolimus): Itraconazol kan de plasmaconcentraties van deze middelen verhogen met als mogelijk gevolg het ontstaan van bijwerkingen. De plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus en sirolimus dienen gecontroleerd te worden bij gelijktijdig gebruik met itraconazol.
- Bepaalde glucocorticosteroiden zoals budesonide, dexamethason, fluticason en methylprednisolon:
Itraconazol verlaagt de klaring van intraveneus toegediende dexamethason met 68 %.
Itraconazol remt het metabolisme van methylprednisolon. Een viervoudige toename van de blootstelling en een tweevoudige toename van de halfwaardetijd zijn waargenomen. Er bestaat een kans op steroid-bijwerkingen, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling, indien de dosering niet is aangepast.
- Digoxine (via remming van P-glycoproteïne):
Van itraconazol is bekend dat het P-glycoprotein remt. Gelijktijdige toediening van digoxine en itraconazol heeft geleid tot toegenomen plasmaconcentraties van digoxine met symptomen van digoxine intoxicatie. Omdat itraconazol de werking kan remmen van P-glycoprotein, dat digoxine vanuit de cellen van de niertubuli naar de urine transporteert, is verondersteld dat de urinaire digoxineklaring is afgenomen. De plasmaconcentratie van digoxine dient nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens gelijktijdig gebruik met itraconazol.
- Middelen voor behandeling van erectiestoornissen zoals sildenafil en tadalafil:
Itraconazol kan de plasmaconcentraties van deze middelen verhogen met als mogelijk gevolg het optreden van bijwerkingen.
- Alprazolam:
Gelijktijdige toediening van itraconazol en alprazolam leidde tot een afname van 60 % van de alprazolamklaring. Toegenomen plasmaconcentraties zouden de hypnotische en sedatieve werking kunnen versterken en verlengen.
- Buspiron:
Gelijktijdige toediening van itraconazol en buspiron (enkelvoudige orale dosis) resulteerde in een significante toename (19-voudig) van de biologische beschikbaarheid. Dosisaanpassing is noodzakelijk indien itraconazol en buspiron gelijktijdig worden toegediend.
- Andere: alfentanil, brotizolam, carbamazepine, cilostazol, disopyramide, ebastine, eletriptan, fentanyl, halofantrine, midazolam IV, reboksetine, repaglinide, rifabutine:
Het belang van de concentratietoename en de klinische relevantie van deze veranderingen tijdens gelijktijdige toediening met itraconazol dienen nog te worden vastgesteld.

Er werden geen interacties van itraconazol met zidovidine (AZT) en fluvastatine waargenomen. Er werden geen inducerende effecten van itraconazol op het metabolisme van ethinylestradiol en norethisteron waargenomen.

Effect op proteïnebinding

In-vitro-studies hebben aangetoond dat er geen interacties zijn op de plasmaproteïnebinding tussen itraconazol en imipramine, propranolol, diazepam, cimetidine, indomethacine, tolbutamide en sulfamethazine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	<i>NL/H/0641</i> <i>RVG 28430</i>	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 16

Itraconazol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, behalve in levensbedreigende gevallen waarbij het mogelijke voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke schade voor de foetus (zie rubriek 4.3).

In dieronderzoek heeft itraconazol reproductietoxiciteit vertoond (zie rubriek 5.3).

Er is beperkte informatie over het gebruik van itraconazol tijdens zwangerschap. Tijdens de postmarketingfase zijn gevallen van congenitale afwijkingen gerapporteerd. Hierbij gaat het onder andere om afwijkingen van het skelet, het genito-uretales stelsel, hart, bloedvaten en ogen, evenals om chromosomale multiële afwijkingen. Een oorzakelijk verband met itraconazol is niet vastgesteld.

Epidemiologische gegevens over de blootstelling aan itraconazol tijdens het eerste trimester van de zwangerschap - meestal bij patiënten die een kortdurende behandeling kregen voor vulvovaginale candidose lieten geen verhoogd risico op afwijkingen zien in vergelijking met controlepersonen die voor zover bekend niet aan een teratogeen middel blootgesteld waren geweest.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die itraconazol krijgen, dienen maatregelen te nemen voor goede anticonceptie. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de volgende menstruatie na het eind van de behandeling met itraconazol.

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder vermelde ongewenste effecten zijn gemeld in klinische studies met itraconazolcapsules en/of ontleend aan spontane meldingen uit de postmarketingfase voor alle formuleringen van itraconazol.

Bij circa 9 % van de patiënten kunnen bijwerkingen optreden tijdens gebruik van itraconazol. Bij langdurig gebruik (circa 1 maand) was de incidentie van bijwerkingen hoger (ongeveer 15 %).

In klinische studies met 2104 patiënten behandeld met itraconazol voor de behandeling van dermatomycoses of onychomycosis, waren de meest gemelde bijwerkingen van gastro-intestinale, hepatische en dermatologische aard.

Tabel van bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	<i>NL/H/0641</i> <i>RVG 28430</i>	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 16

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer per orgaanklasse. Binnen elk van deze klassen worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie volgens de systematiek:

- zeer vaak ($\geq 1/10$);
- vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);
- soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$);
- zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$);
- zeer zelden ($< 1/10.000$);
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden leukopenie
Niet bekend neutropenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms overgevoeligheid*
Niet bekend anafylactische, anafylactoïde en allergische reacties, angioneurotisch oedeem, serumziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend hypokaliëmie, hypertriglyceridemie

Zenuwstelselaandoeningen

Soms paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid
Zelden hypoesthesie
Niet bekend perifere neuropathie*

Oogaandoeningen

Zelden visuele stoornis
Niet bekend gezichtsvermogen wazig, diplopie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden tinnitus
Niet bekend voorbijgaand of permanent gehoorverlies*

Hartaandoeningen

Niet bekend congestief hartfalen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend longoedeem

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak abdominale pijn, misselijkheid
Soms dysgeusie, flatulentie, braken, dyspepsie, diarree, constipatie
Zelden pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Soms hyperbilirubinemie, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
Zelden reversibele verhoging van de leverenzymen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 16

Zeer zelden cholestatische icterus
Niet bekend fataal acuut leverfalen*, ernstige hepatotoxiciteit*, hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak huiduitslag
Soms urticaria, alopecia, jeuk
Zelden acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Niet bekend toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, fotosensitiviteit

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend myalgie, arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden pollakisurie
Niet bekend urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms menstruatiestoornissen
Niet bekend erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen

Soms oedeem
Zelden koorts

*) zie rubriek 4.4.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hieronder staat een lijst met aanvullende bijwerkingen geassocieerd met itraconazol, gemeld in klinische studies van itraconazol drank en itraconazol IV, met uitzondering van ‘injectieplaatsontsteking’, wat specifiek is voor de injectievorm.

Bloedvataandoeningen: hypertensie, hypotensie

Pediatrische patiënten

De veiligheid van itraconazol (orale oplossing) werd onderzocht bij 250 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 14 jaar in vijf open-label klinische studies. Deze patiënten kregen ten minste 1 dosis itraconazol (orale oplossing) voor profylaxe van schimmelinfecties of voor behandeling van orale spruw of systemische schimmelinfecties en voorzagen in veiligheidsdata. Gebaseerd op de gepoolde veiligheidsdata uit deze klinische studies, waren de zeer vaak gerapporteerde bijwerkingen in pediatrische patiënten:

- braken (36,0 %)
- koorts (30,8 %)
- diarree (28,4 %)
- mucositis (23,2 %)
- rash (22,8 %)
- abdominale pijn (17,2 %)
- misselijkheid (15,6 %)
- hypertensie (14,0 %)
- hoest (11,2 %).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 12 van 16

De aard van bijwerkingen in pediatrie patiënten is vergelijkbaar met die bij volwassen gebruikers, maar de incidentie is hoger dan bij volwassenen.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

In geval van een overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden genomen. Binnen een uur na ingestie kan de maag gespoeld worden. Geactiveerde kool kan worden gegeven indien dit van nut wordt geacht.

Itraconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.
Een antidotum is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antimycoticum voor systemisch gebruik, triazol-derivaten.
ATC code: J02A C02

Algemene informatie

Itraconazol is een synthetische triazolverbinding met een fungicide werking tegen dermatofyten, gisten, *Aspergillus* spp. en andere pathogene fungi.

Werkingsmechanisme

Itraconazol remt de biosynthese van ergosterol, het belangrijkste sterol in de celmembranen van gisten en schimmels bij concentraties die over het algemeen liggen tussen $\leq 0,025$ en $0,8 \mu\text{g/ml}$. Als gevolg daarvan ontstaan er veranderingen in de permeabiliteit en in de lipidecomponenten van de membranen.

Microbiologie

De volgende organismen zijn als gevoelig te beschouwen voor itraconazol:

- Dermatofyten (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp.)
- Gisten (*Candida albicans* en andere *Candida* spp., *Pityrosporum ovale*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*)
- *Aspergillus fumigatus* en andere *Aspergillus* spp.
- Dimorfe fungi: *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*

Candida glabrata, *Candida krusei* en *Candida tropicalis* zijn over het algemeen de minst gevoelige *Candida* species terwijl sommige van deze species *in vitro* ongevoelig blijken te zijn voor itraconazol.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	---------------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 13 van 16

De belangrijkste schimmelsoorten die niet gevoelig zijn voor itraconazol zijn Zygomycetes (bijv. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. en *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. en *Scopulariopsis* spp.

In vitro varieert de gevoeligheid afhankelijk van de inoculumgrootte, de incubatietemperatuur, de groeifase van de schimmel en vooral het gebruikte kweekmedium. Daarom kunnen MIC waarden enorm van elkaar verschillen.

Overige informatie

Azol-resistentie lijkt zich langzaam te ontwikkelen en is vaak het resultaat van meerdere genetische mutaties. Verschillende resistentie-mechanismen zijn beschreven. Eén mechanisme betreft een verlaagde affiniteit van 14 α -demethylase voor het azol. Dit kan het gevolg zijn van overexpressie of van een puntmutatie in ERG11, het gen dat codeert voor 14 α -demethylase. Resistentie voor azolen is voornamelijk het resultaat van de expressie van een efflux pomp systeem in de schimmel. Het lijkt er niet op dat schimmels resistentiegenen van het ene niet-gerelateerde organisme naar het andere kunnen overdragen en bovendien zijn klinische isolaten vaak niet gerelateerd aan elkaar. Resistentie in schimmels leidt gewoonlijk niet tot een grootschalige afname in de gevoeligheid van schimmels zoals waargenomen bij bacteriën. Kruis-resistentie tussen antischimmelmiddelen van het azol-type is waargenomen bij patiënten die klinisch resistent zijn voor clotrimazol. Veelvoudige toenames in MIC waarden voor itraconazol zijn tot op heden alleen waargenomen in geselecteerde laboratorium stammen van *Aspergillus fumigatus*.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De plasmaspiegels vertonen een grote interindividuele variatie, zowel bij eenmalige als bij herhaalde toediening.

Absorptie

Maximale plasmaconcentraties van het onveranderde actieve product worden binnen een periode van 2-5 uur na inname bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van itraconazol is 55 %. Een maximale orale biologische beschikbaarheid wordt bereikt indien itraconazol direct na een maaltijd wordt ingenomen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van itraconazol is 99,8 %. In het bloed is itraconazol voor 5 % gebonden aan de bloedcellen, voor 95 % aan de plasma-eiwitten en slechts 0,2 % is in opgeloste vorm aanwezig. De itraconazolconcentratie in totaal bloed bedraagt 60 % van de plasmaconcentratie.

De weefselspiegels in keratinehoudend weefsel, met name de huid en de nagels, zijn tot 4 maal hoger dan de plasmaspiegels. De eliminatie van itraconazol uit de huid is afhankelijk van de regeneratie van

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 14 van 16

de epidermis; bij de nagels is de groeisnelheid bepalend. Daardoor blijven na een behandeling van enkele weken nog 2 tot 4 weken lang therapeutische spiegels in de huid aanwezig; voor nagels is dat 6-9 maanden.

Itraconazol wordt door de talgklieren en in mindere mate door de zweetklieren op de huid uitgescheiden. Daarnaast komt het ook via de keratinocyten van het stratum basale in de epidermis. Itraconazol penetreert ook goed in andere weefsels die door schimmels geïnfecteerd kunnen worden. In de longen, nieren, lever, botten, maag, milt en spieren zijn concentraties gemeten die 2 tot 3 maal zo hoog zijn dan de corresponderende plasmaconcentraties.

In vaginaal weefsel is na behandeling met 2 maal 2 capsules op een dag nog gedurende 2 tot 3 dagen een therapeutische concentratie aanwezig.

Na een 3-daagse behandeling met 2 capsules eenmaal per dag is nog gedurende 2 dagen een therapeutische concentratie in vaginaal weefsel aanwezig.

Biotransformatie

Itraconazol wordt in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door het CYP3A4 isoenzym. Een van de metabolieten is hydroxy-itraconazol dat *in vitro* een aan itraconazol vergelijkbare anti-schimmelwerking heeft. Met behulp van bio-assays bepaalde spiegels zijn daarom ongeveer driemaal zo hoog als de m.b.v. HPLC bepaalde itraconazolspiegels.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van itraconazol is 17 uur na eenmalige toediening en neemt toe tot 34-42 uur na herhaalde toediening. De farmacokinetiek van itraconazol wordt gekenmerkt door non-lineariteit, met als gevolg dat het actieve product na herhaalde toediening accumuleert in het plasma. Steady-state concentraties worden binnen 15 dagen bereikt en met C_{max} waarden van 0,5 µg/ml na 100 mg itraconazol eenmaal daags, 1,1 µg/ml na 200 mg itraconazol eenmaal daags en 2,0 µg/ml na 200 mg tweemaal daags. Wanneer de behandeling wordt gestopt dalen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 dagen tot bijna beneden de detectielimiet. Vanwege een verzadigingsmechanisme tijdens het metabolisme in de lever neemt de itraconazolklaring af bij hogere doseringen.

Via de feces wordt 3-18 % van de ingenomen dosis als onveranderd itraconazol uitgescheiden.

Het gehalte aan onveranderd itraconazol in de urine is minder dan 0,03 %.

Itraconazol wordt in de lever omgezet in een groot aantal metabolieten die via de feces en de urine worden uitgescheiden. Ongeveer 40 % hiervan wordt via de urine uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Er zijn twee farmacokinetische studies uitgevoerd in neutropene kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 14 jaar, die een- of tweemaal daags 5 mg/kg itraconazol (orale oplossing) kregen. De blootstelling aan itraconazol was iets hoger in oudere kinderen (6 tot 14 jaar) vergeleken met jongere kinderen. Bij alle kinderen werden werkzame plasmaconcentraties van itraconazol bereikt binnen 3 tot 5 dagen na start van de behandeling en deze werden gehandhaafd gedurende de behandeling.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Subacute en chronische toxiciteitsstudies toonden ongewenste effecten in de bijnier, lever en eierstokken van vrouwelijke ratten. Het vetmetabolisme bij ratten was verstoord. Niet-klinische studies toonden geen vermogen aan voor de ontwikkeling van genetische mutaties. Toxische effecten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 15 van 16

traden op bij klinisch relevante plasmaconcentraties. De klinische relevantie van de waargenomen effecten in de dierstudies zijn onbekend.

Tijdens preklinisch onderzoek bij mannelijke ratten werd een hogere incidentie van zachte-weefsel sarcoma waargenomen aan het eind van een 2 jarige behandeling. Het potentiële risico bij mensen is onbekend.

Er zijn geen aanwijzingen voor een primaire invloed op de vruchtbaarheid tijdens behandeling met itraconazol. Itraconazol gaf in hoge doseringen een dosis-gerelateerde toename van de maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniciteit bij ratten en muizen. Bij ratten bestond de teratogeniciteit uit belangrijke skeletdefecten; bij muizen bestond deze uit encefalokèle en macroglossie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Suikerbolletjes (sucrose/maïszetmeel)
Hypromellose (E464)
Sorbitansteeraat (E491)
Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Capsule cap/body:

Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/Aluminium blister

Blister met 4, 6, 7, 8, 14, 15, 16, 18, 28, 30, 50, 60, 84, 100, 140, 150, 280, 300 of 500 capsules in strips.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Itraconazol CF 100 mg, capsules, hard</i>	NL/H/0641 RVG 28430	
itraconazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 16 van 16

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 28430

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2005
Datum van laatste verlenging: 3 november 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3 en 6.4: 16 augustus 2023.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-12	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	------------------	---------------------