

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazol Mylan 100 mg capsules, capsule hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg itraconazol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat maximaal 179,4 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Langwerpige, rode, ondoorzichtige, harde gelatine capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Vulvovaginale candidose.
- Orale candidiasis,
- Dermatomyosen (bijv. tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea manus)
- Onychomycose(veroorzaakt door dermatofyten en gisten),
- 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 gepaste standaard therapie met amfotericine B.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en jongeren tot 18 jaar:

- Vulvovaginale candidiasis: 200 mg 's morgens en 200 mg 's avonds gedurende 1 dag of 200 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.
- Orale candidiasis: 100 mg eenmaal daags gedurende 2 weken.
- Tinea corporis, tinea cruris: 100 mg eenmaal daags gedurende 2 weken.
- Tinea pedis, tinea manus: 100 mg eenmaal daags gedurende 4 weken.
- Pityriasis versicolor: 200 mg eenmaal daags gedurende 1 week.
- Onychomycose:
 - *pulstherapie*
Een puls bestaat uit tweemaal 200 mg per dag (400 mg/dag) gedurende 1 week, gevolgd door een periode van drie medicatievrije weken. In totaal worden 3 pulsen gegeven voor

- onychomycose van teennagels, voor onychomycose van vingernagels worden 2 pulsen aanbevolen.
- *continue behandeling*
Eenmaal per dag 200 mg gedurende 3 maanden.
 - Het behandelingsresultaat zet zich voort na het beëindigen van de medicatie als de nagel verder uitgroeit.
- Lymfocutane sporotrichose*: 100 mg eenmaal daags gedurende 3 maanden.
 - Paracoccidioidomycose*: 100 mg eenmaal daags gedurende 6 maanden. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid van itraconazolcapsules bij patiënten met aids die deze dosis innemen.
 - Blastomycose*: 100 mg eenmaal daags, eventueel te verhogen tot 200 mg tweemaal daags gedurende 6 maanden.
 - Histoplasmose*: 200 mg eenmaal daags, eventueel te verhogen tot 200 mg tweemaal daags gedurende 8 maanden.
 - Systemische aspergillose: 200 mg eenmaal daags totdat de culturen negatief zijn of totdat de beschadigingen verdwenen zijn. Voor invasieve infecties start met een dosering van 200 mg driemaal daags gedurende 4 dagen en ga dan door met 200 mg tweemaal daags tot de kweken negatief zijn of totdat de laesies zijn verdwenen (behandelingsduur van 2-5 maanden) of ten minste 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 infecties van de huid wordt een optimaal klinisch resultaat verkregen na 1-4 weken na het beëindigen van de behandeling en bij nagelinfecties na 6-9 maanden na het beëindigen van de behandeling. Dit komt doordat de eliminatie van itraconazol uit huid en nagels langzamer is dan de eliminatie uit plasma.

Gebruik patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

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

Pediatrische populatie (tot 12 jaar):

Er zijn beperkte gegevens over gebruik van itraconazol bij kinderen om het gebruik ervan aan te bevelen, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Klinische gegevens over het gebruik van itraconazol bij oudere patiënten zijn beperkt. Het wordt aanbevolen om itraconazol alleen te gebruiken als is vastgesteld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Over het algemeen wordt aanbevolen om in de dosisselectie voor een oudere patiënt rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en met comorbiditeit en comediatie (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornissen

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

Nierfunctiestoornissen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met

nierinsufficiëntie; er werd een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze patiënten bij gebruik van de formulering in capsulevorm (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. Een aanpassing van de dosis of de overschakeling naar een alternatief antimicrobiële middel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

Verlaagde zuurgraad van de maag

De absorptie van itraconazol wordt verstoord indien de zuurgraad van de maag is afgenomen. Zie rubriek 4.4 voor informatie voor patiënten met achloorhydrie en voor patiënten die maagzuursecretie remmende of maagzuur neutraliserende middelen gebruiken.

Verstoorde absorptie bij AIDS- en neutropenie patiënten kan leiden tot verlaagde bloedspiegels van itraconazol en gebrek van effectiviteit. In zulke gevallen kan bloedspiegel monitoring en indien nodig doseringsaanpassing geïndiceerd zijn.

Wijze van toediening

Itraconazolcapsules zijn voor oraal gebruik.

De capsules dienen onmiddellijk na de maaltijd ingenomen te worden.

De capsules dienen heel doorgeslikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd tijdens het gebruik van itraconazol (zie rubriek 4.5):
 - substraten, gemetaboliseerd door CYP3A4, waaronder astemizole, bepridil, cisapride, dofetilide, kinidine, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimoziide, sertindol en terfenadine kunnen het QT-interval verlengen. Gelijktijdige toediening kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van de stoffen die tot een QT verlenging kan leiden en zeldzame gevallen van torsades de pointes;
 - door CYP3A4 gemetaboliseerde HMG-CoA-reductaseremmers zoals atorvastatine, lovastatine en simvastatine;
 - triazolam en oraal midazolam;
 - Ergot-alkaloïden zoals dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylegometrine (methylegonovine);
 - Eletriptan;
 - Nisoldipine.
- Itraconazol mag niet worden ingenomen door patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen of congestief hartfalen in de anamnese, behalve in het geval van behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Itraconazol dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap (met uitzondering van levensbedreigende situaties) (zie rubriek 4.6).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen anticonceptieve maatregelen te nemen voordat ze itraconazol gebruiken. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet totdat er een menstruatie heeft plaatsgevonden na het einde van de itraconazoltherapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

Bij het behandelen van patiënten met ernstige schimmelinfecties of bij het toedienen van itraconazol capsules als schimmelprofylaxe aan patiënten met abnormale gastro-intestinale motiliteit, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gemonitord en moet indien mogelijk therapeutische monitoring van het

geneesmiddel worden overwogen.

Kruisovergevoeligheid

Het is niet bekend of er kruisovergevoeligheid optreedt tussen itraconazol en andere 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 voor de orale formuleringen 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 omvatten cardiale aandoeningen zoals ischemische en valvulaire aandoeningen; belangrijke longaandoeningen zoals chronische obstructieve longaandoeningen; en nierfalen en andere oedeemaandoeningen. 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 dient de behandeling te worden gestopt.

Calciumkanaalblockers kunnen een negatief inotroop effect hebben dat aanvullend kan zijn op dat van itraconazol; ook kan itraconazol het metabolisme van calciumkanaalblockers remmen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblockers (zie rubriek 4.5), vanwege het toegenomen risico op hartfalen.

Effecten op de lever

Tijdens het gebruik van itraconazol hebben zich zeer zeldzame gevallen van ernstige levertoxiciteit voorgedaan, inclusief enkele gevallen van fataal acuut leverfalen. In de meeste van deze gevallen ging het om 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. Bij sommige patiënten bestonden er geen duidelijke risicofactoren voor leveraandoeningen. Sommige van deze gevallen traden al tijdens de eerste maand van de behandeling op; een paar zelfs al in de eerste week. Er dient dan ook te worden overwogen om de leverfuncties van patiënten die met itraconazol worden behandeld, regelmatig te controleren. De patiënten dienen tevens te worden geïnstrueerd signalen en symptomen die op hepatitis kunnen wijzen onmiddellijk aan de arts te rapporteren, zoals anorexia, misselijkheid, braken, vermoeidheid, abdominale pijn of donkere urine. Bij deze patiënten dient de behandeling onmiddellijk gestaakt te worden en dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd.

Verminderde zuurgraad van de maag

De absorptie van itraconazol uit Itraconazol Mylan wordt beïnvloed als de zuurgraad van de maag verlaagd is. Patiënten die ook zuurbindende middelen (bijv. aluminiumhydroxyde) krijgen toegediend, dienen deze middelen tenminste twee uur na toediening van Itraconazol Mylan 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 Itraconazol Mylan met een koolzuurhoudende frisdrank met een lage pH in te nemen.

Pediatrische patiënten

Aangezien de klinische gegevens over het gebruik van itraconazol 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 capsules bij oudere patiënten. Itraconazol capsules dienen niet bij oudere patiënten te worden gebruikt, tenzij is vastgesteld dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aanbevolen om in de dosisselectie voor een oudere patiënt rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier-, of hartfunctie en met comorbiditeit en comedatie.

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het toedienen van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie. Aanbevolen wordt om patiënten met leverinsufficiëntie zorgvuldig te monitoren wanneer zij itraconazol gebruiken. Wanneer men beslist om een therapie in te stellen met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, wordt aanbevolen rekening te houden met de verlengde eliminatie-halfwaardetijd van itraconazol, waargenomen in de studie met éénmalige orale toediening van itraconazol capsules bij patiënten met cirrose.

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

Nierinsufficiëntie

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

Gehoorverlies

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

Immuungecompromitteerde patiënten

Bij sommige immuungecompromitteerde patiënten (zoals neutropenie, AIDS of patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan) die een agressieve behandeling met chemotherapeutische geneesmiddelen en antibiotica hebben ondergaan, kan de orale beschikbaarheid van itraconazol zijn verlaagd. Het wordt daarom aangeraden om de plasmaconcentraties van itraconazol te controleren bij deze patiënten en de dosis te verhogen waar noodzakelijk.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties

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

Aids-patiënten

Bij aids-patiënten die een behandeling gekregen hebben voor een systemische schimmelinfectie zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmose of cryptococose (meningeaal of 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 itraconazol is toe te schrijven, dient de behandeling te worden stopgezet.

Kruisovergevoeligheid

Bij systemische candidose, waarbij vermoed wordt dat fluconazol-resistente stammen van *Candida* zijn betrokken, kan niet worden aangenomen dat deze gevoelig zijn voor itraconazol. De gevoeligheid dient te worden bepaald voordat met de itraconazol behandeling wordt gestart.

Mogelijke interacties

Met itraconazol kunnen klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties optreden (zie rubriek 4.5).

Itraconazol dient niet te worden gebruikt binnen 2 weken na het staken van een behandeling met CYP3A4 inducerders (rifampicine, rifabutine, fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, *Hypericum perforatum* (St. Janskruid)). Het gebruik van itraconazol met deze geneesmiddelen kan leiden tot subtherapeutische plasmaspiegels van itraconazol en het falen van de behandeling.

Uitwisselbaarheid

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

Langdurig gebruik (langer dan 6 aaneengesloten maanden of in totaal langer dan 6 maanden) wordt niet aanbevolen tenzij er geen andere behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Verstoring van het koolhydraatmetabolisme

Itraconazol Mylan bevat sucrose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

1. Geneesmiddelen die de absorptie van itraconazol beïnvloeden

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

2. 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. Over andere enzyminducerende middelen zoals carbamazepine, *Hypericum perforatum* (St. Janskruid), fenobarbital en isoniazide zijn geen gegevens beschikbaar, maar met een soortgelijk effect moet rekening worden gehouden.

Krachtige remmers van dit enzym zoals ritonavir, indinavir, claritromycine en erytromycine kunnen de biologische beschikbaarheid van itraconazol verhogen.

3. Effect van itraconazol op het metabolisme van andere geneesmiddelen

3.1 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 gecontra-indiceerd met itraconazol:

- astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, kinidine, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimozone, sertindol en terfenadine zijn gecontra-indiceerd met itraconazol. 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, lovastatine en simvastatine;
- triazolam en oraal midazolam;
- ergot-alkaloïden zoals dihydro-ergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylegometrine (methylegionovine);
 - 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 inotropisch 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;
- HIV-protease inhibitoren zoals indinavir, ritonavir en saquinavir;
- Bepaalde oncolytica zoals busulfan, docetaxel, trimetrexaat en vinca alkaloiden;
- CYP3A4 gemetaboliseerde calciumkanaalblockers zoals die van het dihydropyridine-type en verapamil;
- Bepaalde immunosuppressiva: ciclosporine, rapamycine (ook bekend als sirolimus) en tacrolimus;
- Bepaalde glucocorticosteroiden zoals budesonide, dexamethason, fluticason en methylprednisolon;

- Digoxine (via remming van P-glycoproteïne);
- Andere: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, carbamazepine, cilostazol, disopyramide, ebastine, fentanyl, halofantrine, midazolam IV, reboxetine, repaglinide, rifabutine.

Gelijktijdig gebruik van itraconazol en loperamide, een substraat van CYP3A4, CYP2C8 en P-glycoproteïne, leidde tot verhoging van 3 tot 4 keer in de loperamideplasmaspiegels. Omdat deze verhoging niet gepaard gaat met een meetbaar effect op het centraal zenuwstelsel, is de klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie onbekend.

- 3.2 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. Een farmacokinetische interactiestudie met itraconazol (200 mg per dag gedurende 16 dagen) en een enkele inname (op dag 15) van een orale anticonceptie bestaande uit 1 mg norethisteron en 0,035 mg ethinylestradiol, toonde dat de C_{max} van deze middelen niet significant verhoogd werd. De AUC steeg met ongeveer 37% en 25% respectievelijk. Dit betekent dat er geen verandering wordt verwacht van de werking van orale anticonceptiemiddelen die ethinylestradiol en norethisteron bevatten wanneer deze worden gecombineerd met itraconazol.

4. **Effect op proteïnebinding**

In-vitrostudies 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

Itraconazol dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap met uitzondering van levensbedreigende gevallen waarbij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus (zie rubriek 4.3).

In dierexperimenteel onderzoek heeft itraconazol reproductie toxiciteit vertoond (zie rubriek 5.3).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van itraconazol tijdens de zwangerschap. Tijdens post-marketing ervaring zijn er gevallen van aangeboren afwijkingen gemeld. Deze omvatten skeletgerelateerde, urologische, cardiovasculaire en oogheelkundige afwijkingen als ook meervoudige chromosomale afwijkingen. Een causaal verband met itraconazol is niet vastgesteld. Epidemiologische gegevens over de blootstelling aan itraconazol tijdens het eerste trimester van de zwangerschap – waarbij de meeste patiënten kortdurend behandeld werden voor vaginale candidose – vertoonden geen verhoogd risico op afwijkingen vergeleken met de controle groep die niet werd blootgesteld aan bekende teratogene middelen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die itraconazol gebruiken dienen anticonceptieve maatregelen te nemen. Effectieve anticonceptie dient te worden voortgezet tot de eerste menstruatie na het einde van de itraconazolbehandeling.

Borstvoeding

Itraconazol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. De verwachte voordelen van een behandeling met itraconazol dienen daarom te worden afgewogen tegen het potentiële risico bij het geven van borstvoeding. In geval van twijfel dient de patiënt geen borstvoeding te geven.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van duizeligheid, stoornissen bij het zien en gehoorverlies, die zich incidenteel kan voordoen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn afkomstig van open-label en dubbelblinde klinische studies met itraconazol capsules bij 8,499 patiënten behandeld voor dermatomycose of onychomycose, en van spontane meldingen.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer per orgaanklasse. Binnen elk van deze klassen worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie volgens de systematiek: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms Sinusitis, bovensteluchtweginfectie, rhinitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms Hypersensitiviteit*

Zelden Anafylactische reactie, angioneurotisch oedeem, serumziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden Hypertriglyceridemie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak Hoofdpijn

Zelden Paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie

Oogaandoeningen

Zelden Visuele stoornissen (waaronder diplopie en troebel zicht)

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden Tinnitus, voorbijgaand of blijvend gehoorverlies*

Hartaandoeningen

Zelden Congestief hartfalen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden Dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak Buikpijn, misselijkheid

Soms Braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, flatulentie

Zelden Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Soms Abnormale leverfunctie

Zelden Ernstige levertoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen)*, hyperbilirubinemie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak Rash

Soms Urticaria, pruritus

Zelden Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastic vasculitis, lichtgevoeligheid, alopecia, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden Pollakisurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms Menstruatiestoornissen

Zelden Erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden Oedeem

Onderzoeken

Zelden Bloed creatinefosfokinase verhoogd

* zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hieronder staat een lijst met aanvullende bijwerkingen geassocieerd met itraconazol, gemeld in klinische studies van itraconazol siroop en intraveneus itraconazol, met uitzondering van 'injectieplaatsontsteking', wat specifiek is voor de injectievorm.

Bloed- en lymfestelaandoeningen: granulocytopenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen: anafylactoïde reactie

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

Psychische stoornissen: verwarde toestand

Zenuwstelselaandoeningen: perifere neuropathie*, duizeligheid, somnolentie, tremor

Hartaandoeningen: hartfalen, linkerventrikelfalen, tachycardie

Bloedvataandoeningen: hypertensie, hypotensie

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

Maagdarmsstelselaandoeningen: maagdarmsstelselaandoening

Lever- en galaandoeningen: leverfalen*, hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen: erytheem, hyperhidrose

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen: myalgie, athralgie

Nier- en urinewegaandoeningen: nierinsufficiëntie, urine-incontinentie

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

Onderzoeken: alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloedalkalinefosfatase verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, bloedureum verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, urineanalyse abnormaal

* Zie rubriek 4.4

Pediatrische patiënten

De veiligheid van itraconazol capsules werd geëvalueerd bij 165 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 jaar tot 17 jaar die deelnamen aan 14 klinische studies (vier dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies; negen open-label studies en een studie met een open-label fase gevolgd door een dubbelblinde fase). Deze patiënten kregen ten minste één dosis itraconazol capsules voor de behandeling van schimmelinfecties en leverden veiligheidsgegevens.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies, waren de vaak gemelde bijwerkingen bij pediatrische patiënten: hoofdpijn (3,0%), braken (3,0%), buikpijn (2,4%), diarree (2,4%), abnormale leverfunctie (1,2%), hypotensie (1,2%), misselijkheid (1,2%) en urticaria (1,2%). In het algemeen, is de aard van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen, maar de incidentie is hoger bij pediatrische patiënten

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Meldingen van bijwerkingen bij overdosering zijn in het algemeen gelijk aan de bijwerkingen gemeld met het gebruik van itraconazol (zie rubriek 4.8).

Behandeling

In geval van een overdosering dienen ondersteunende maatregelen te worden getroffen. Binnen enkele uren na de inname kan een maagspoeling worden uitgevoerd. Geactiveerde kool kan worden gegeven wanneer dit nuttig wordt geacht.

Itraconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Een specifiek antidotum is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antimycotica voor systemische toepassing, triazol derivaten

ATC code: J02A C02

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

Werkingsmechanisme

Itraconazol remt de biosynthese van ergosterol, het belangrijkste sterol in de celmembraan van gisten en schimmels bij concentraties die gewoonlijk 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 membraan.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De farmacokinetische/farmacodynamische relatie van itraconazol is, net als die van andere triazolen, niet goed bekend. Als gevolg is de farmacokinetiek van antimycotica niet duidelijk.

Mechanisme(s) van resistentie

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

- Overexpressie van *ERG11*, het gen dat de genetische code bevat voor 14-alfa-demethylase (het doelenzym);
- Puntmutaties in *ERG11* die leiden tot verminderde affiniteit van 14-alfa-demethylase voor itraconazol;
- Overexpressie van de ‘drug-transporter’, leidend tot versterkte uittreding van itraconazol uit de schimmelcellen (d.w.z. dat itraconazol zijn doel niet kan bereiken);
- Kruisresistentie. Kruisresistentie tussen vertegenwoordigers van de klasse der azolen is waargenomen bij *Candida*-species, ofschoon resistentie tegen één vertegenwoordiger van de klasse niet noodzakelijkerwijs betekent dat het organisme ook resistent is tegen andere azolen.

Breekpunten

Met gebruik van de EUCAST-methoden zijn er nog geen breekpunten vastgesteld voor itraconazol tegen schimmels.

Met gebruik van de CLSI-methoden zijn er alleen breekpunten vastgesteld voor itraconazol tegen *Candida* species uit oppervlakkige schimmelinfecties. De CLSI-grenswaarden zijn: gevoelig bij < 0,125 mg/l en resistentie bij >1 mg/l.

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

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

Gevoeligheid in onderstaande tabel is gebaseerd op MIC₉₀ < 1 mg itraconazol/l. Er is geen correlatie tussen de gevoeligheid *in vitro* en 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.
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffeii</i>

<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
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 spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium prolificans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

¹ Deze organismen kan men tegenkomen bij patiënten die buiten Europa hebben gereisd.

² Er is melding gemaakt van itraconazol-resistente stammen van *Aspergillus fumigatus*.

³ Van nature middelmatige gevoeligheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

Piek-plasmaconcentraties van het onveranderde geneesmiddel worden bereikt binnen 2 tot 5 uur na de inname van de orale dosis (capsule). Als gevolg van niet-lineaire farmacokinetiek accumuleert itraconazol in plasma bij herhaalde toediening. Steady-state concentraties worden bereikt binnen 15 dagen, met C_{max}-waarden van 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml en 2,0 µg/ml na orale toediening van respectievelijk 100 mg 1 x per dag, 200 mg 1x per dag en 200 mg 2x per dag. De terminale halfwaardetijd van itraconazol varieert over het algemeen van 16 tot 28 uur na een eenmalige toediening en loopt op tot 34 tot 42 uur bij herhaalde toediening. Zodra de behandeling is beëindigd, nemen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 tot 14 dagen af tot een bijna niet detecteerbare concentratie, afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling. De gemiddelde totale plasmaklaring van itraconazol na intraveneuze toediening is 278 ml/min. Bij hogere doses neemt de klaring van itraconazol af als gevolg van verzadiging van het levermetabolisme.

Absorptie

Itraconazol wordt snel opgenomen na orale toediening. Piek plasmaconcentraties van itraconazol worden binnen 2-5 uur na inname bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van itraconazol is 55%. Een maximale orale biologische beschikbaarheid wordt bereikt indien itraconazol onmiddellijk na de maaltijd wordt ingenomen.

De absorptie van itraconazol-capsules is verminderd bij personen met een verminderde zuurgraad van de maag, zoals personen die geneesmiddelen nemen die bekend staan als maagzuurremmers (bijv. H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers) of personen met achloorhydrie veroorzaakt door bepaalde ziektes (zie rubriek 4.4 en 4.5). Absorptie van itraconazol bij deze personen is verhoogd in nuchtere toestand als Itraconazol capsules worden toegediend met een zuurrijke drank (zoals *non-diet* cola). Als Itraconazol capsules na voorbehandeling met ranitidine (een H₂-receptorantagonist) werden ingenomen in een enkele dosis van 200 mg, in nuchtere toestand, met een *non-diet* cola, was de absorptie van itraconazol vergelijkbaar met die waargenomen als Itraconazol capsules alleen werden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Distributie

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

Biotransformatie

Itraconazol wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd in een groot aantal metaboolieten. *In-vitro* studies lieten zien dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat betrokken is bij de afbraak van itraconazol. De hoofdmetsobooliet is hydroxy-itraconazol dat *in vitro* een aan itraconazol vergelijkbare anti-schimmelwerking heeft. Dalplasmaconcentraties van de actieve metabooliet van itraconazol, hydroxy-itraconazol, zijn ongeveer tweemaal zo hoog als die van itraconazol.

Eliminatie

Itraconazol wordt binnen een week na toediening van de drank voornamelijk uitgescheiden in de vorm van inactieve metaboolieten in urine (35%) en met de feces (54%). De renale excretie van itraconazol en de actieve metabooliet hydroxy-itraconazol omvat minder dan 1% van een intraveneuze dosis. Op basis van een orale radioactief gelabelde toediening varieert uitscheiding van onveranderd geneesmiddel met de feces van 3% tot 18% van de dosis.

Aangezien herverdeling van itraconazol vanuit keratinebevattende weefsels verwaarloosbaar blijkt te zijn, hangt de eliminatie van itraconazol uit deze weefsels samen met regeneratie van de epidermis. In tegenstelling tot in plasma, persisteert de concentratie in de huid gedurende 2 tot 4 weken na beëindiging van een 4 weken durende behandeling en in nagelkeratine – waarin itraconazol al 1 week na het begin van de behandeling gedetecteerd kan worden – gedurende minimaal 6 maanden na het eind van een behandelperiode van 3 maanden.

Speciale populaties

Leveraandoeningen

Itraconazol wordt voornamelijk omgezet in de lever. Een farmacokinetische studie werd uitgevoerd met 6 gezonde proefpersonen en 12 proefpersonen met cirrose. Zij kregen een eenmalige dosis van 100 mg in een capsule. Een statistisch significante vermindering van de gemiddelde C_{max} (47%) en een tweevoudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd (37 ± 17 versus 16 ± 5 uur) van itraconazol werden waargenomen bij proefpersonen met cirrose in vergelijking met de gezonde proefpersonen. De algehele blootstelling aan itraconazol, uitgedrukt in de AUC, was echter bij patiënten met cirrose en gezonde personen vergelijkbaar. Er zijn geen gegevens over langdurig gebruik van itraconazol bij patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Itraconazol wordt grotendeels metabool omgezet en minder dan 1% van de toegediende dosis wordt als onveranderde stof of als de actieve hydroxymetabooliet uitgescheiden via de urine. Een significante invloed van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek is derhalve niet te verwachten. Echter, er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er dient voorzichtigheid in acht te worden genomen indien dit geneesmiddel aan deze patiëntenpopulatie wordt toegediend.

Een farmacokinetische studie met een eenmalige dosis van 200 mg itraconazol (vier capsules van 50 mg) werd uitgevoerd bij drie groepen patiënten met nierinsufficiëntie (uremie: n=7, hemodialyse: n=7, en continue ambulante peritoneaaldialyse: n=5). Bij personen met uremie met een gemiddelde

creatinineklaring van $13 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$, was de blootstelling (uitgedrukt in de AUC) licht verlaagd in vergelijking met parameters uit een normale populatie. Deze studie toonde geen significant effect aan van hemodialyse of continue ambulante peritoneaaldialyse op de farmacokinetiek van itraconazol (T_{max} , C_{max} , en $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$). Het verloop van de plasmaconcentratie in de tijd toonde in alle drie de groepen een grote variatie tussen personen.

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

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

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

Pediatrische patiënten

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens over het gebruik van itraconazol bij pediatrische patiënten. Klinische farmacokinetische studies bij kinderen en adolescenten met een leeftijd van 5 maanden tot 17 jaar werden uitgevoerd met itraconazol capsules, orale oplossing of intraveneuze formulering. De individuele doses met de capsule en de orale oplossing varieerden van 1,5 tot 12,5 mg/kg/dag, eenmaal of tweemaal per dag toegediend. De intraveneuze formulering werd ofwel als eenmalig infuus van 2,5 mg/kg gegeven, ofwel als eenmaal- of tweemaaldaags infuus van 2,5 mg/kg. Er werd geen relevant leeftijdsgerelateerd effect gezien in de AUC en de totale lichaamsklaring van itraconazol, terwijl er zwakke associaties waren tussen leeftijd en het verdelingsvolume, de C_{max} en de terminale eliminatiesnelheid van itraconazol. De schijnbare klaring en het verdelingsvolume van itraconazol leken gerelateerd te zijn aan het gewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Subacute en chronische toxiciteitsstudies toonden ongewenste effecten in de bijnier, lever en eierstokken van vrouwelijke ratten. Tevens was het vetmetabolisme bij ratten verstoord. Niet-klinische studies toonden geen aanleg aan voor het ontstaan van een genetische mutatie. Toxische effecten treden op bij klinisch relevante plasma waarden. De klinische relevantie van de waargenomen effecten in de dierstudies zijn onbekend.

In preklinisch onderzoek bij mannelijke ratten was een hogere incidentie van zacht-weefsel sarcoma aan het eind van een 2-jarige behandeling waargenomen. Het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

Er is geen bewijs voor een primaire invloed op de vruchtbaarheid bij behandeling met itraconazol. Het is aangetoond dat itraconazol een dosis gerelateerde toename van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniteit bij ratten en muizen veroorzaakte bij hoge doseringen. Bij ratten bestond de teratogeniteit uit ernstige defecten van het skelet; bij muizen bestond het uit encephalocelen en macroglossia.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Suiker bolletjes (sucrose/maïszetmeel),
Hypromellose (E464),
Sorbitan stearaat (E491),
Gehydrateerd colloïdaal Siliciumdioxide (E551)

Capsule, bovenste en onderste deel:

Gelatine.
Titaniumdioxide (E171),
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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 blisterverpakking
Blisterverpakking met 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 140, 150, 200, 250,
280, 300, 500 of 1000 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 28431

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum verlening vergunning: 16 februari 2005

Datum hernieuwing vergunning: 25 mei 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 20 juni 2022