

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPORANOX 100 mg capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SPORANOX bevat 100 mg itraconazol in een pelletformulatie per capsule.

Hulpstoffen met bekend effect: elke capsule bevat 192 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule.

De capsules zijn roze en blauw gekleurd en bevatten 100 mg itraconazol in de vorm van pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SPORANOX is aangewezen bij de behandeling van volgende mycotische infecties: vulvovaginale candidose, pityriasis versicolor, dermatomycosen, mycotische keratitis, orale candidose en onychomycose.

Systemische aspergillosis en candidiasis, cryptococcosis (inclusief cryptococcus meningitis), histoplasmosis, sporotrichosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis en penicilliosis.

Onderhoudstherapie bij AIDS patiënten om recidief van schimmelinfecties te voorkomen.

Profylaxe van schimmelinfecties bij immunodeficiënte patiënten met neutropenie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

- Vulvovaginale candidose: 2 capsules (200 mg) 's morgens en 2 capsules (200 mg) 's avonds gedurende 1 dag.
- Pityriasis versicolor: 2 capsules (200 mg), éénmaal per dag, gedurende 7 dagen.
- Tinea corporis, tinea cruris: 2 capsules (200 mg), éénmaal per dag, gedurende 7 dagen.
- Tinea pedis, tinea manus: 2 capsules (200 mg), tweemaal per dag, gedurende 7 dagen.
- Orale candidose: 1 capsule (100 mg), éénmaal per dag, gedurende 15 dagen.

- Mycotische keratitis: 2 capsules (200 mg), éénmaal per dag, gedurende 21 dagen.
Behandelingen die langer duren dan één maand, zijn af te raden, omdat daarover nog niet voldoende gegevens bekend zijn. Het is wel essentieel dat SPORANOX onmiddellijk na de maaltijd ingenomen wordt om een maximale resorptie te verzekeren.
- Onychomycose: wordt behandeld met pulstherapie.
Eén puls bestaat uit de inname van 2 capsules, 2 maal per dag gedurende 1 week, steeds gevolgd door een geneesmiddelenvrij interval van 3 weken.
Twee pulsen zijn aangewezen bij schimmelinfecties ter hoogte van de vingernagels; drie pulsen bij infecties t.h.v. de teennagels.
Klinische respons wordt duidelijk wanneer, na stopzetting van de behandeling, de nagel aangroeit.

TABEL PULS

Plaats van infectie	Weken								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Teennagels met of zonder aantasting van vingernagels	Puls 1	SPORANOX vrije week			Puls 2	SPORANOX vrije week			Puls 3
Alleen vingernagels	Puls 1	SPORANOX vrije week			Puls 2				

De eliminatie van SPORANOX uit de huid en nagels is trager dan uit plasma. Optimale klinische en mycologische respons wordt bereikt 2 à 4 weken na de stopzetting van de behandeling voor huidinfecties en 6 tot 9 maanden na de behandeling van nagelinfecties.

- Systemische mycosen:

Indicatie	Dosis	Gemiddelde Behandelingsduur	Opmerkingen
aspergillosis	200 mg 1 x per dag	2 - 5 maanden	Verhoog de dosis tot 200 mg, 2 x per dag in geval van invasieve of uitgebreide infectie.
candidiasis	100 à 200 mg 1 x per dag	3 weken - 7 maanden	Verhoog de dosis tot 200 mg, 2 x per dag in geval van invasieve of uitgebreide infectie.
cryptococcosis (uitz. c. meningitis)	200 mg 1 x per dag	2 maanden - 1 jaar	
cryptococcosis meningitis	200 mg 2 x per dag	2 maanden - 1 jaar	
histoplasmosis	200 mg 1 à 2 x per dag	8 maanden	
sporotrichosis	100 mg 1 x per dag	3 maanden	
paracoccidioidomycosis	100 mg 1 x per dag	6 maanden	
chromomycosis	100 à 200 mg 1 x per dag	6 maanden	
blastomycosis	100 mg, 1 x per dag 200 mg, 2 x per dag	6 maanden	

infecties met <i>Penicillium marneffii</i>	200 mg 2 x per dag		
onderhoudsbehandeling bij AIDS-patiënten	200 mg 1 x per dag		Verminderde absorptie bij AIDS-patiënten en patiënten met neutropenie kan leiden tot lage itraconazol spiegels en verminderde activiteit. In dergelijke gevallen is bloedspiegelmonitoring nodig. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 200 mg, 2 x per dag.
profylaxis bij neutropenie	200 mg 1 x per dag		

Pediatrische patiënten

De klinische gegevens bij kinderen zijn beperkt. Daarom wordt aangeraden itraconazol bij deze patientengroep alleen toe te dienen als het eventuele voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Personen met leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Toediening aan deze patiëntengroep dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren (zie rubriek 5.2).

Personen met nierinsufficiëntie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Toediening aan deze patiëntengroep dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren.

Wijze van toediening

Sporanox capsules, hard moeten oraal direct na een volledige maaltijd worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- SPORANOX capsules, hard mogen niet worden ingenomen door patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen of een voorgeschiedenis van congestief hartfalen, behalve voor de behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

- SPORANOX mag alleen in levensbedreigende situaties aan zwangere vrouwen worden toegediend, en op voorwaarde dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke schadelijke gevolgen voor de foetus. Vrouwen op vruchtbare leeftijd die SPORANOX gebruiken, dienen adequate contraceptieve maatregelen te treffen tot aan de menstruatieperiode na het beëindigen van de SPORANOX-behandeling.
- Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten is gecontra-indiceerd bij het gebruik van SPORANOX capsules, hard (zie rubriek 4.4 en 4.5). Daartoe behoren:

Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylelrgometrine)		
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik		
Isavuconazol		
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine		
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol	Mizolastine	Terfenadine
Antineoplastische middelen		
Irinotecan		
Antitrombotica		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)		
Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica)		
Aliskiren	Dronedaron	Nisoldipine
Bepidil	Eplerenon	Kinidine
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine
Dofetilide	Lercanidipine	Sildenafil (pulmonale hypertensie)
Gastro-intestinale geneesmiddelen, inclusief anti-diarrhoeica, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen; anti-emetica en middelen tegen misselijkheid; geneesmiddelen tegen constipatie; geneesmiddelen tegen functionele gastro-intestinale aandoeningen		
Cisapride	Domperidon	Naloxegol
Lipidemodificerende middelen		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptica; Psycholeptica (bijv.. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon	Pimozide	Sertindol
Midazolam (oraal)	Quetiapine	Triazolam
Urologische middelen		
Avanafil	Darifenacine	Solifenacine (bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige of ernstige leverinsufficiëntie)

Dapoxetine	Fesoterodine (bij patiënten met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie).	Vardenafil (bij patiënten ouder dan 75 jaar).
Overige geneesmiddelen en andere stoffen		
Colchicine (bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie)	Eliglustat (bij patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (TM); bij patiënten die CYP2D6 intermediair metaboliseren (IM) of extensief metaboliseren (EM) en een sterke of matige CYP2D6-remmer nemen).	

- Gelijktijdige toediening van CYP3A4-substraten met SPORANOX capsules, hard 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’.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid

Er zijn geen gegevens bekend omtrent kruisovergevoeligheid tussen itraconazol en andere antimycotica met azolestructuur. Men dient met de nodige voorzorgen SPORANOX voor te schrijven aan patiënten met een overgevoeligheid aan andere azoles.

Effecten op het hart

In een studie met SPORANOX 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 gekend.

Itraconazol blijkt een negatief inotrop effect te hebben en is geassocieerd 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.

SPORANOX mag niet worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of bij patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Bij deze individuele afweging van de voordelen en de risico's moet rekening gehouden worden met factoren zoals de ernst van de indicatie, de dosis en de duur van de behandeling, en de individuele risicofactoren voor congestief hartfalen. Dergelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen van congestief hartfalen, ze moeten met voorzichtigheid worden behandeld en moeten tijdens de behandeling gevolgd worden op tekenen en symptomen van congestief hartfalen; indien dergelijke symptomen optreden gedurende de behandeling moet met SPORANOX worden gestopt.

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

Effecten op de lever

Zeer zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit, waaronder sommige gevallen van fataal acuut leverfalen, zijn opgetreden bij het gebruik van SPORANOX. De meeste gevallen van ernstige hepatotoxiciteit traden op bij patiënten met een bestaande leveraandoening, die behandeld werden voor systemische indicaties, aan andere ernstige aandoeningen leden en/of andere hepatotoxische geneesmiddelen innamen. In enkele gevallen betrof het patiënten zonder bestaande leveraandoening. Sommige van deze gevallen werden waargenomen binnen de eerste maand van de behandeling, en sommige ervan binnen de eerste week. Het volgen van de leverfunctie dient overwogen te worden bij patiënten die behandeld worden met SPORANOX. Er moet patiënten verteld worden dat ze hun arts onmiddellijk op de hoogte moeten brengen van tekenen en symptomen die hepatitis doen vermoeden zoals anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, buikpijn of donkere urine. Bij deze patiënten moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden en de leverfunctie moet getest worden. Bij patiënten met verhoogde serumspiegels van de leverenzymen of een actieve leveraandoening of die problemen gehad hebben van levertoxiciteit met andere geneesmiddelen, mag de behandeling niet opgestart worden tenzij de verwachte baten het risico van leverletsel overstijgen. In zulke gevallen moeten de leverenzymen gevolgd worden.

Bij patiënten die een continue behandeling van meer dan 1 maand krijgen, wordt het aangeraden om de leverenzymen te controleren. Dit dient onmiddellijk te gebeuren wanneer patiënten tijdens de behandeling symptomen ontwikkelen zoals anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, abdominale pijn of donkergekleurde urine. Indien de waarden abnormaal zijn, moet de behandeling worden stopgezet.

Verminderde zuurtegraad van de maag

Omdat de absorptie van itraconazol uit SPORANOX capsules, hard is verminderd als de zuurtegraad van de maag is verlaagd, mogen zuurneutraliserende geneesmiddelen (bijv.. aluminiumhydroxide) ten vroegste 2 uur na de SPORANOX inname worden toegediend. Bij patiënten met achloorhydrie, zoals bij sommige AIDS-patiënten, patiënten in behandeling met inhibitoren van de maagzuursecretie (zoals H₂-antagonisten, protonpomp inhibitoren) en patiënten met pernicioze anemie wordt aanbevolen om SPORANOX met cola toe te dienen.

Pediatrie patiënten Aangezien de gegevens over het gebruik van SPORANOX bij kinderen beperkt zijn, mag SPORANOX niet gebruikt worden bij deze patiënten, tenzij het verwachte voordeel opweegt tegen het eventuele risico.

Gebruik bij ouderen

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

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens omtrent het gebruik van itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Toediening van SPORANOX bij deze patiënten dient met voorzorg te gebeuren (zie rubriek 5.2). Er wordt aangeraden de dosis eventueel aan te passen aan de hand van de plasmaspiegels.

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van SPORANOX bij patiënten met nierinsufficiëntie. Toediening van SPORANOX dient dan ook met voorzorg te gebeuren. SPORANOX is niet dialyseerbaar. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol kan lager zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aanpassing van de dosis kan worden overwogen.

Gehoorverlies

Tijdelijk of permanent gehoorverlies werd gerapporteerd bij patiënten die itraconazol nemen. Verschillende van deze meldingen bevatten een gelijktijdige toediening met kinidine welke gecontraïndiceerd is (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Het gehoorverlies verdwijnt doorgaans na stopzetting van de behandeling maar kan blijvend zijn bij sommige patiënten.

Immunogecompromitteerde patiënten

Bij sommige immunogecompromitteerde patiënten (b.v. neutropenie, AIDS of getransplanteerde patiënten) kan de orale biologische beschikbaarheid van SPORANOX capsules, hard verlaagd zijn.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties

Door de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) zijn SPORANOX capsules, hard niet aangewezen voor de behandeling van patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische schimmelinfecties.

AIDS-patiënten

Bij AIDS-patiënten die een behandeling gekregen hebben voor systemische schimmelinfecties zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmose of cryptococcose (meningaal of non-meningaal) en die een risico hebben op relaps, dient de behandelende arts de noodzaak voor een onderhoudstherapie te beoordelen.

Neuropathie

Indien neuropathie die kan toegewezen worden aan het gebruik van SPORANOX optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet.

Stoornissen van de koolhydraatstofwisseling

SPORANOX capsules, hard bevatten 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

Gelijktijdige toediening van specifieke geneesmiddelen met itraconazol kan leiden tot veranderingen in de werkzaamheid of veiligheid van itraconazol en/of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Zo kan het gebruik van itraconazol met CYP3A4-inducerende middelen leiden tot sub-therapeutische plasmaconcentraties van itraconazol en derhalve tot falen van de behandeling. Daarnaast kan het gebruik van itraconazol met sommige CYP3A4 substraten leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen en tot ernstige en/of potentieel levensbedreigende bijwerkingen, zoals QT-verlenging en ventriculaire tachyarritmieën, inclusief voorvallen van 'torsade de pointes', een potentieel dodelijke aritmie. De voorschrijver moet refereren naar de productinformatie van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel voor verdere informatie over ernstige of levensbedreigende bijwerkingen die kunnen optreden in geval van verhoogde plasmaconcentraties voor dat geneesmiddel. Voor aanbevelingen over de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn, die niet worden aangeraden of die met voorzichtigheid gebruikt moeten worden in combinatie met itraconazol, zie rubriek 4.3 en 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

De interacties die in deze tabellen beschreven worden, zijn ingedeeld als gecontra-indiceerd, niet aangeraden of gebruiken met voorzichtigheid met itraconazol, rekening houdende met de mate van de concentratietoename en het veiligheidsprofiel van het interagerende geneesmiddel (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4 voor meer informatie). De mogelijke interacties van de vermelde geneesmiddelen werden geëvalueerd op basis van farmacokinetische studies met itraconazol bij de mens, en/of farmacokinetische studies met andere sterke CYP3A4-remmers bij de mens (bijv. ketoconazol) en/of in-vitro gegevens:

- “Gecontra-indiceerd”: Het geneesmiddel mag onder geen beding gelijktijdig met en tot twee weken na beëindiging van de behandeling met itraconazol worden toegediend.
- “Niet aangeraden”: Het wordt aangeraden het gebruik van het geneesmiddel te vermijden tijdens en tot twee weken na het beëindigen van de behandeling met itraconazol, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op bijwerkingen. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt

aangeraden de patiënten klinisch te monitoren op tekenen of symptomen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel, en de dosering te verlagen of de toediening te onderbreken indien noodzakelijk. Indien van toepassing, wordt aangeraden de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te meten.

- “Gebruiken met voorzichtigheid”: Zorgvuldige monitoring wordt aangeraden wanneer het geneesmiddel gelijktijdig met itraconazol wordt toegediend. Bij gelijktijdige toediening wordt aangeraden de patiënt nauwlettend te monitoren op tekenen of symptomen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het interagerende geneesmiddel, en de dosering te verlagen indien noodzakelijk. Indien van toepassing, wordt aangeraden de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te meten.

De interacties die in deze tabellen vermeld worden, zijn gekarakteriseerd in studies die uitgevoerd werden met de aanbevolen doses itraconazol. De mate van de interactie kan echter afhankelijk zijn van de toegediende dosis itraconazol. Er kan een sterkere interactie optreden bij een hogere dosis of met een korter doseringsinterval. Extrapolatie van de bevindingen met andere doseringsscenario's of andere geneesmiddelen moet voorzichtig gebeuren.

Zodra de behandeling is gestopt, nemen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 tot 14 dagen af tot een bijna ondetecteerbare concentratie, afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling. Bij patiënten met levercirrose of bij personen die CYP3A4-remmers krijgen, kan de afname van de plasmaconcentraties zelfs nog geleidelijker plaatsvinden. Dit is vooral van belang bij het instellen van een behandeling met geneesmiddelen waarvan het metabolisme wordt beïnvloed door itraconazol (zie rubriek 5.2).

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

Geneesmiddelen (per orale [p.o.] enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/Mogelijk effect op itraconazolconcentraties (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen		
Isoniazide	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal isoniazide waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verlagen.	Niet aangeraden
Rifampicine p.o. 600 mg q.d. (eenmaal daags)	Itraconazol AUC ↓	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg q.d.	Itraconazol C _{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Niet aangeraden
Ciprofloxacin p.o. 500 mg b.i.d. (tweemaal daags)	Itraconazol C _{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Gebruiken met voorzichtigheid
Erythromycine 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Gebruiken met voorzichtigheid
Clarithromycine p.o. 500 mg b.i.d.	Itraconazol C _{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine, fenobarbital	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verlagen deze geneesmiddelen waarschijnlijk de concentraties van itraconazol.	Niet aangeraden
Fenytoïne p.o. 300 mg q.d.	Itraconazol C _{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxy-itraconazol C _{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Niet aangeraden
Antineoplastische middelen		
Idelalisib	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal idelalisib waarschijnlijk de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	Gecontra-indiceerd
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroxy-itraconazol C _{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Niet aangeraden
Nevirapine p.o. 200 mg q.d.	Itraconazol C _{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Niet aangeraden
Cobicistat, darunavir (<i>geboost</i>), elvitegravir (<i>geboost</i> met ritonavir), fosamprenavir (<i>geboost</i> met ritonavir), ritonavir, saquinavir (<i>geboost</i> met ritonavir)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat deze geneesmiddelen de concentraties van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg t.i.d. (driemaal daags)	Itraconazolconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Calciumkanaalblokkers		

Geneesmiddelen (per orale [p.o.] enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/Mogelijk effect op itraconazolconcentraties (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Diltiazem	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal diltiazem waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verhogen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen voor maagzuurgerelateerde aandoeningen		
Antacida (aluminium-, calcium-, magnesium- of natriumbicarbonaat), H ₂ -receptorantagonisten (bijv. cimetidine, ranitidine), protonpompremmers (bijv. lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg b.i.d.	Itraconazolconcentratie ↓	Niet aangeraden
Overige		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, zal sint-janskruid waarschijnlijk de concentratie van itraconazol verlagen.	Niet aangeraden

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

Geneesmiddelen (p.o. enkelvoudige dosis tenzij anders vermeld) binnen de klasse	Verwacht/Mogelijk effect op geneesmiddelenconcentraties (↑ = stijging; ↔ = geen wijziging; ↓ = daling)	Klinisch commentaar (zie hierboven voor meer info en ook rubrieken 4.3 en 4.4)
Analgetica; Anesthetica		
Ergotalkaloïden (bijv. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylegometrine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Eletriptan, fentanyl	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Alfentanil, buprenorfine (i.v. en sublinguaal), cannabinoïden, methadon, sufentanil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon p.o. 10 mg	Oxycodon p.o.: C _{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; Antimycobacteriële middelen; Antimycotica voor systemisch gebruik		

Isavuconazol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van isavuconazol	Gecontra-indiceerd
Bedaquiline	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bedaquiline.	Niet aangeraden
Rifabutine p.o. 300 mg q.d.	Rifabutineconcentratie ↑ (mate niet bekend)	Niet aangeraden
Clarithromycine p.o. 500 mg b.i.d.	Clarithromycineconcentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Delamanide	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van delamanid.	Gebruiken met voorzichtigheid
Anti-epileptica		
Carbamazepine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van carbamazepine.	Niet aangeraden
Anti-inflammatoire en antireumatische middelen		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Gebruiken met voorzichtigheid
Anthelmintica; Antiprotozoaire middelen		
Halofantrine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van halofantrine.	Gecontra-indiceerd
Artemether-lumefantrine, praziquantel	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Kinine 300 mg	Kinine C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antihistaminica voor systemisch gebruik		
Astemizol, mizolastine, terfenadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Ebastine 20 mg	Ebastine C_{max} ↑ 2,5-voudig, AUC ↑ 6,2-voudig Carebastine C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-voudig	Niet aangeraden
Bilastine, rupatadine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Antineoplastische middelen		
Irinotecan	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van irinotecan en de actieve metaboliet ervan.	Gecontra-indiceerd

Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedin, trastuzumab-emtansine, vinca-alkaloïden (bijv. vinflunine, vinorelbine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen, behalve voor cabazitaxel en regorafenib. Er is geen statistisch significante wijziging in de blootstelling aan cabazitaxel gezien, maar wel een hoge variabiliteit in de resultaten. Er wordt verwacht dat de AUC van regorafenib verlaagt (door schatting van de werkzame groep)	Niet aangeraden
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib C_{max} ↑ 3,2-voudig, AUC ↑ 6,7-voudig	Niet aangeraden
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7-voudig	Niet aangeraden
Alitretinoïne (oraal), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Busulfan 1 mg/kg om de 6 u	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Gebruiken met voorzichtigheid
Antitrombotica		
Dabigatran, ticagrelor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cilostazol, coumarinen (bijv. warfarine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Antivirale middelen voor systemisch gebruik		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (met of zonder dasabuvir)	Itraconazol kan de paritaprevirconcentraties verhogen.	Gecontra-indiceerd
Elbasvir/grazoprevir, simeprevir, tenofoviralafenamidefumaraat (TAF), tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Cobicistat, elvitegravir (<i>geboost</i> met ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gebruiken met voorzichtigheid
Indinavir p.o. 800 mg t.i.d.	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Gebruiken met voorzichtigheid

Cardiovasculair stelsel (middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Antihypertensiva; Bètablokkers; Calciumkanaalblokkers; Cardiale therapie; Diuretica)		
Bepidil, disopyramide, dofetilide, dronedaron, eplerenon, ivabradine, lercanidipine, nisoldipine, ranolazine, sildenafil (pulmonale hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-voudig, AUC ↑ 6,5-voudig	Gecontra-indiceerd
Kinidine 100 mg	Kinidine C_{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4-voudig	Gecontra-indiceerd
Felodipine 5 mg	Felodipine C_{max} ↑ 7,8-voudig, AUC ↑ 6,3-voudig	Niet aangeraden
Riociguat, tadalafil (pulmonale hypertensie)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen	Niet aangeraden
Bosentan, diltiazem, guanfacine, andere dihydropyridinen (bijv. amlodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine), verapamil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van bosentan.	Gebruiken met voorzichtigheid
Digoxine 0,5 mg	Digoxine C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Gebruiken met voorzichtigheid
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-voudig, AUC ↑ 2,2-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Corticosteroiden voor systemisch gebruik; Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen		
Ciclesonide, salmeterol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van salmeterol en de actieve metaboliet van ciclesonide.	Niet aangeraden
Budesonide per inhalatie (INH) 1 mg enkelvoudige dosis	Budesonide INH C_{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2-voudig; concentratie budesonide (andere formuleringen) ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Dexamethason i.v. 5 mg Dexamethason p.o. 4,5 mg	Dexamethason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-voudig Dexamethason p.o.: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Fluticason INH 1 mg b.i.d.	Fluticason INH-concentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon p.o. C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9-voudig Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Fluticason nasaal	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van nasaal toegediende fluticason.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes		
Repaglinide 0,25 mg	Repaglinide C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Gebruiken met voorzichtigheid
Saxagliptine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van saxagliptine.	Gebruiken met voorzichtigheid

Gastro-intestinale geneesmiddelen, inclusief anti-diarrhoeica, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectieuze middelen; anti-emetica en middelen tegen misselijkheid; geneesmiddelen tegen constipatie; geneesmiddelen tegen functionele gastro-intestinale aandoeningen		
Cisapride, naloxegol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Domperidon 20 mg	Domperidon C_{max} ↑ 2,7-voudig, AUC ↑ 3,2-voudig	Gecontra-indiceerd
Aprepitant, loperamide, netupitant	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van aprepitant.	Gebruiken met voorzichtigheid
Immunosuppressiva		
Sirolimus (rapamycine)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van sirolimus.	Niet aangeraden
Ciclosporine, tacrolimus	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ciclosporine.	Gebruiken met voorzichtigheid
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg q.d.	Tacrolimus i.v. concentratie ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Lipidemodificerende middelen		
Lomitapide	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van lomitapide.	Gecontra-indiceerd
Lovastatine 40 mg	Lovastatine C_{max} ↑ 14,5->20-voudig, AUC ↑ >14,8 - >20-voudig Lovastatinezuur C_{max} ↑ 11,5-13-voudig, AUC ↑ 15,4-20-voudig	Gecontra-indiceerd
Simvastatine 40 mg	Simvastatinezuur C_{max} ↑ 17-voudig, AUC ↑ 19-voudig	Gecontra-indiceerd
Atorvastatine	Atorvastatinezuur: C_{max} ↔ tot ↑ 2,5-voudig, AUC ↑ 40% tot 3-voudig	Niet aangeraden
Psychoanaleptica; Psycholeptica (bijv. antipsychotica, anxiolytica en hypnotica)		
Lurasidon, pimozide, quetiapine, sertindol	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Midazolam (oraal) 7,5 mg	Midazolam (oraal) C_{max} ↑ 2,5 tot 3,4-voudig, AUC ↑ 6,6 tot 10,8-voudig	Gecontra-indiceerd
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Gecontra-indiceerd
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Gebruiken met voorzichtigheid
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{max} ↑ 13,4-voudig, AUC ↑ 19,2-voudig	Gebruiken met voorzichtigheid
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: concentratie ↑; Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van midazolam na oromucosale toediening.	Gebruiken met voorzichtigheid

Risperidon 2-8 mg/dag	Concentratie risperidon en actieve metaboliet ↑	Gebruiken met voorzichtigheid
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C _{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Gebruiken met voorzichtigheid
Cariprazine, galantamine, haloperidol, reboxetine, venlafaxine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Ademhalingsstelsel: Andere producten voor het ademhalingsstelsel		
Lumacaftor/ivacaftor p.o. 200/250 mg b.i.d.	Ivacaftor C _{max} ↑ 3,6-voudig, AUC ↑ 4,3-voudig Lumacaftor C _{max} ↔, AUC ↔	Niet aangeraden
Ivacaftor	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van ivacaftor.	Gebruiken met voorzichtigheid
Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem; andere gynaecologische middelen		
Cabergoline, diënogest, ulipristal	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid
Urologische middelen		
Avanafil, dapoxetine, darifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd
Fesoterodine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van de actieve metabolieten, 5-hydroxymethyltolterodine.	Matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Lichte nier- of leverinsufficiëntie: gelijktijdig gebruik moet worden vermeden Normale nier- of leverinsufficiëntie: gebruiken met voorzichtigheid met een maximale dosis fesoterodine van 4 mg.
Solifenacine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van solifenacine.	Ernstige nierinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Matige of ernstige leverinsufficiëntie: gecontra-indiceerd Gebruiken met voorzichtigheid bij alle andere patiënten met een maximale dosis solifenacine van 5 mg.
Vardenafil	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van vardenafil.	Gecontra-indiceerd bij patiënten ouder dan 75 jaar; anders niet aangeraden.
Alfuzosine, silodosine, tadalafil (erectiestoornis en benigne prostaathyperplasie), tamsulosine, tolterodine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Niet aangeraden
Dutasteride, imidafenacine, sildenafil (erectiestoornis)	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van deze geneesmiddelen.	Gebruiken met voorzichtigheid

Oxybutynine 5 mg	Oxybutynine C_{max} ↑ 2-voudig, AUC ↑ 2-voudig N-desethyloxybutynine C_{max} ↔, AUC ↔ Na transdermale toediening: Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van oxybutynine na transdermale toediening.	Gebruiken met voorzichtigheid
Overige geneesmiddelen en andere stoffen		
Colchicine	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van colchicine.	Gecontra-indiceerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Niet aangeraden bij andere patiënten.
Eliglustat	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, wordt verwacht dat itraconazol de concentraties van eliglustat verhoogt.	Gecontra-indiceerd bij CYP2D6 trage metaboliseerders (TM). Gecontra-indiceerd bij CYP2D6 intermediaire metaboliseerders (IM) of extensieve metaboliseerders (EM) die een sterke of matige CYP2D6-remmers nemen. Met voorzichtigheid gebruiken bij CYP2D6 IM en EM. Bij CYP2D6 EM met een lichte leverinsufficiëntie moet een dosis eliglustat van 84 mg/dag overwogen worden.
Cinacalcet	Hoewel niet rechtstreeks bestudeerd, verhoogt itraconazol waarschijnlijk de concentraties van cinacalcet.	Gebruiken met voorzichtigheid

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

SPORANOX 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 SPORANOX tijdens zwangerschap.

Tijdens post-marketing ervaring, werden gevallen van congenitale afwijkingen gerapporteerd. Deze gevallen betroffen misvormingen van het skelet, genito-urinair kanaal, cardiovasculaire en oftalmologische misvormingen alsook chromosomale en multiple afwijkingen. Er werd geen causaal verband aangetoond met het gebruik van SPORANOX.

Epidemiologische gegevens met betrekking tot de blootstelling aan SPORANOX gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (meestal in patiënten die een korte-termijn behandeling ontvingen voor vulvovaginale candidosis) toonden geen verhoogd risico aan

voor misvormingen ten opzichte van een controlegroep die niet werd blootgesteld aan gekende teratogenen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die SPORANOX capsules, hard 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 SPORANOX.

Borstvoeding

Itraconazol wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij vrouwen die borstvoeding geven, moeten de mogelijke voordelen van SPORANOX dus afgewogen worden tegen het mogelijke risico. In geval van twijfel mag de patiënte geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens (mannen/vrouwen).

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

De hieronder vermelde ongewenste effecten zijn gemeld in klinische studies met SPORANOX capsules, hard en/of ontleend aan spontane meldingen uit de postmarketingfase voor alle formulaties van SPORANOX.

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

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer per orgaanklasse. Binnen elk van deze klasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequentie					
Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot < $1/10$)	Soms ($\geq 1/1,000$ tot < $1/100$)	Zelden ($\geq 1/10,000$ tot < $1/1,000$)	Zeer zelden (< $1/10,000$)	Niet bekend
Bloed-en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie		Neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid*			Anafylactische, anafylactoïde en allergische reacties angioneurotisch oedeem, serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hypokaliëmie, hypertriglyceridemie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie	Hypoesthesie		Perifere neuropathie*
Oogaandoeningen			Gezichtstoornissen		Inclusief wazig zicht en diplopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus		Voorbijgaand of permanent gehoorverlies*
Hartaandoeningen					Congestief hartfalen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu	Longoedeem

Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Braken, diarree, constipatie, dyspepsie, smaakstoornissen, flatulentie	Pancreatitis		
Lever-en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie, verhoogde alanine aminotransferase en aspartaat aminotransferase	Stijgingen in leverenzymen		Acuut leverfalen*, hepatitis, hepatotoxiciteit*.
Huid-en onderhuidaandoeningen Huiduitslag	Uitslag	Urticaria, alopecia, pruritis		Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, fotosensitiviteit
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					Myalgie, artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen			Pollakisurie		Urinaire incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menstruatiestoornissen			Erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem	Pyrexie		
--	--	--------	---------	--	--

*Zie rubriek 4.4

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling
Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn op dit gebied geen gegevens beschikbaar.

Bij een accidentele overdosering wordt een maagspoeling binnen het uur aanbevolen, eventueel begeleid door algemene ondersteunende maatregelen.

Itraconazol kan niet worden geëlimineerd via hemodialyse.

Er bestaat geen specifiek antidotum.

Het is raadzaam om contact op te nemen met een antigifcentrum om vast te stellen wat de laatste aanbevelingen voor de behandeling van een overdosis zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycoticum voor systemisch gebruik, triazol derivaten.
ATC code: J02AC02.

Het synthetische breed-spectrumantimycoticum SPORANOX is een triazoolderivaat. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de synthese van ergosterol in de celmembraan van schimmels en gisten inhibeert. Vermits ergosterol een vitaal onderdeel is van die celmembranen, resulteert de afremming van de synthese in een antifungisch effect.

Voor itraconazol werden enkel grenswaarden bepaald voor *Candida spp.* bij oppervlakkige schimmelinfecties (CLSI M27-A2, grenswaarden werden niet bepaald voor de EUCAST methodologie). De CLSI grenswaarden zijn de volgende: gevoelig ≤ 0.125 ; gevoelig, dosisafhankelijk 0.25-0.5 en resistent ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$. Interpretatieve grenswaarden werden niet bepaald voor filamenteuze fungi.

In vitro studies tonen aan dat itraconazol de groei inhibeert van een breed spectrum van voor de mens schadelijke fungi bij concentraties van gewoonlijk ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$.

SPORANOX is actief tegen infecties door dermatofyten (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), gisten (*Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.* inclusief *Candida albicans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffei* en verschillende andere gisten en schimmels.

Candida krusei, *Candida glabrata* en *Candida tropicalis* zijn over het algemeen de minder gevoelige *Candida* soorten. Sommige isolaten vertonen duidelijk resistentie tegen itraconazol *in vitro*.

De voornaamste fungus types die niet door itraconazol geïnhibeerd worden zijn *Zygomycetes* (bijv. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* en *Absidia spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* en *Scopulariopsis spp.*).

Azole resistentie treedt schijnbaar traag op en is vaak het resultaat van een aantal genetische mutaties. Mechanismen die werden beschreven zijn overexpressie van ERG11 die het doelenzyme 14 α -demethylase codeert, puntmutaties in ERG11 die leiden tot een verminderde target affiniteit en/of overexpressie van de transporter die resulteert in een verhoogde efflux. Kruisresistentie tussen leden van de azole klasse werden geobserveerd binnen de *Candida spp.* Alhoewel resistentie tot één lid van de klasse niet noodzakelijk resistentie verleent tegen andere azoles. Itraconazol-resistente stammen van *Aspergillus fumigatus* werden gerapporteerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van SPORANOX werden bestudeerd bij gezonde personen, in speciale populaties en bij patiënten, zowel na eenmalige als na veelvoudige toediening. In het algemeen wordt itraconazol goed geabsorbeerd. Piekplasmawaarden worden 2 tot 5 uur na orale toediening bereikt. Itraconazol ondergaat uitgebreide hepatische metabolisatie met veelvoudige metabolieten als gevolg. De voornaamste metaboliet is hydroxy-itraconazol, welke plasmaconcentraties bereikt die tweemaal zo hoog zijn als de onveranderde molecule. De halfwaardetijd van itraconazol bedraagt 17 uur na een enkelvoudige toediening en verhoogt tot 34 tot 42 uur na herhaalde dosering. De farmacokinetiek van itraconazol wordt gekenmerkt door een niet-lineariteit en vertoont bijgevolg een accumulatie in het plasma na herhaalde toediening. Steady-state concentraties worden binnen de 15 dagen bereikt, met C_{max} waarden van 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1.1 $\mu\text{g/ml}$ en 2.0 $\mu\text{g/ml}$ na orale toediening van respectievelijk 100 mg éénmaal per dag, 200 mg éénmaal per dag en 200 mg tweemaal per dag. Eenmaal dat de behandeling is stopgezet, verlagen de itraconazol plasmawaarden tot een nagenoeg ondetecteerbaar niveau binnen de 7 dagen. De itraconazol klaring vermindert bij hogere dosissen. Dit is te wijten aan het verzadigbaar hepatisch metabolisatiemechanisme. Itraconazol wordt als inactieve metaboliet uitgescheiden in de urine (~35%) en de faeces (~54%).

Absorptie

Itraconazol wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Piekplasmawaarden van het ongewijzigde bestanddeel worden 2 tot 5 uur na orale toediening bereikt. De geobserveerde absolute biologische beschikbaarheid van itraconazol is ongeveer 55%. De orale biologische beschikbaarheid is maximaal indien de capsules onmiddellijk na de maaltijd worden ingenomen.

Distributie

Het grootste deel van itraconazol in het plasma is gebonden aan proteïnen (99.8%), met albumine als voornaamste bindingscomponent (99.6% voor de hydroxy-metabooliet). Itraconazol heeft ook een opvallende affiniteit voor lipiden. Slechts 0.2% van de hoeveelheid itraconazol is vrij aanwezig in het plasma. Itraconazol heeft een hoog distributievolume in het lichaam (>700L) welke wijst op een uitgebreide distributie in de weefsels. De concentraties in de longen, nieren, lever, skelet, maag, milt en spieren waren 2 tot 3 maal hoger dan de overeenkomstige concentratie in het plasma. De hersen-plasma ratio is ongeveer 1. De opname in gekeratiniseerde weefsels, voornamelijk de huid ligt tot 4 maal hoger dan in plasma.

Biotransformatie

Itraconazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever tot een groot aantal metaboolieten. De voornaamste metabooliet is hydroxy-itraconazol welke *in vitro* een vergelijkbare antifungale werking bezit dan itraconazol. De plasma concentraties van deze hydroxymetabooliet liggen tweemaal zo hoog als de itraconazol waarden. Zoals in de *in vitro* studies werd aangetoond, is CYP3A4 het voornaamste enzyme dat tussenkomt in de metabolisatie van itraconazol.

Eliminatie

Itraconazol wordt als inactieve metabooliet uitgescheiden voor 35% in de urine binnen de week en voor 54% via de faeces. Slechts minder dan 0.03% wordt ongewijzigd renaal geëxcreteerd, waar de faecale excretie van het ongewijzigd geneesmiddel varieert tussen 3-18% van de dosis. Daar re-distributie uit de gekeratiniseerde weefsels verwaarloosbaar is, wordt de eliminatie van itraconazol uit deze weefsels toegeschreven aan de epidermale regeneratie. In tegenstelling tot het plasma, blijft de concentratie in de huid 2 tot 4 weken behouden na stopzetting van een 4 weken durende behandeling. In de keratine van de nagels (waar itraconazol na 1 week behandeling kan gedetecteerd worden) blijft de itraconazol concentratie gedurende minstens 6 maanden behouden na stopzetting van een 3 maanden durende behandeling.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Itraconazol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Een enkele orale dosis (100 mg capsule) werd toegediend aan 12 patiënten met levercirrhose en 6 gezonde personen; C_{max} , AUC en eindhalfwaardetijd van itraconazol werden gemeten en vergeleken tussen de groepen. De gemiddelde C_{max} was significant verminderd (met 47%) bij patiënten met cirrhose. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd was verlengd in vergelijking tot personen zonder leverinsufficiëntie (37 tov 16 uur respectievelijk). Totale blootstelling aan itraconazol, gebaseerd op de AUC was vergelijkbaar bij cirrhotische patiënten en gezonde personen. Er zijn geen gegevens bekend bij cirrhotische personen bij een lange-termijn behandeling met itraconazol (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er zijn nagenoeg geen gegevens bekend over het gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Toediening van itraconazol aan deze patiënten dient met de nodige voorzorg te gebeuren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Itraconazol

Studies naar acute orale toxiciteit met itraconazol bij muizen, ratten, cavia's en honden wijzen op een ruime veiligheidsmarge (3- tot 16-voudige van de maximale aanbevolen menselijke dosis (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD), gebaseerd op mg/m²).

Itraconazol is geen primair carcinogeen bij ratten en muizen tot respectievelijk 20 en 80 mg/kg.

Niet-klinische gegevens van itraconazol gaven geen aanwijzingen voor genotoxiciteit, primaire carcinogeniteit of verminderde vruchtbaarheid. Bij hoge doseringen, van 40 en 80 mg/kg/dag bij ratten (1- en 2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²), werden effecten gezien in de bijnierschors, de lever en het mononucleaire fagocytensysteem, maar deze lijken weinig relevant voor het voorgestelde klinische gebruik. Itraconazol bleek, bij hoge doseringen, een dosisgerelateerde verhoging van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniteit te veroorzaken bij ratten en muizen. Na chronische toediening van itraconazol werd een algemene lagere botmineraaldichtheid gezien bij juveniele honden (er werd geen toxiciteit waargenomen tot 20 mg/kg (2-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²) en een verminderde activiteit van de beenplaat, dunner worden van de zona compacta van de grote botten en een verhoogde breekbaarheid van de botten bij ratten.

Reproductietoxicologie

Er werd gevonden dat itraconazol een dosisafhankelijke stijging in maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniteit veroorzaakte bij ratten en muizen bij doses van 40, 80 en 160 mg/kg (0,5-, 1- en 4-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²). Bij ratten bestond de teratogeniteit uit ernstige skeletafwijkingen; bij muizen bestond dit uit encefalocel en macroglossie. Er werden geen teratogene effecten gevonden bij konijnen tot een dosis van 80 mg/kg (4-voudige van MRHD, gebaseerd op mg/m²).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose, hypromellose (E464), macrogol 20000.

Samenstelling van de capsules: titaniumdioxide (E171), indigotine (E132), erythrosine (E127), gelatine (E485).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik SPORANOX niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking met 4, 6, 15, 28, 56, 60, 84 of 100 (hospitaalverpakking) capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

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

BE145905

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

15 december 1988

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

GOEDKEURINGSDATUM:

Datum van herziening van de tekst: 04/2020

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2020