

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: 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 het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen is gecontraïndiceerd bij het gebruik van SPORANOX capsules, hard (zie ook rubriek 4.5):

- CYP3A4 gemetaboliseerde substraten zoals terfenadine, mizolastine, cisapride, dofetilide, kinidine, pimozide, nisoldipine, astemizole, bepridil, levacethylmethadol (levomethadyl) en sertindole. Gelijktijdige toediening hiervan 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’.
- CYP3A4 gemetaboliseerde HMG-CoA-reductase-inhibitoren zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine,
- Ergotalkaloïdes zoals dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine en methylergometrine
- Oraal toegediend midazolam en triazolam
- Eletriptan
- Nisoldipine

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.

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.

Calciumkanaalblockers kunnen negatieve inotrope effecten hebben, additioneel aan die van itraconazol. Bovendien kan itraconazol de afbraak van calciumkanaalblockers remmen. Daarom is voorzichtigheid vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblockers 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 (bv. 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 pernicieuze anemie wordt aanbevolen om SPORANOX met cola toe te dienen.

Gebruik bij kinderen

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

SPORANOX kan mogelijk klinisch belangrijke interacties vertonen met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

1 Geneesmiddelen die de absorptie van itraconazol beïnvloeden

Geneesmiddelen die de zuurtegraad van de maag verlagen, verminderen de absorptie van itraconazol (zie rubriek 4.4).

2 Geneesmiddelen die het metabolisme van itraconazol beïnvloeden

Itraconazol wordt voornamelijk door het CYP3A4 enzyme gemetaboliseerd. Er werden interactiestudies uitgevoerd met rifampicine, rifabutine en fenytoïne, welke krachtige enzym-inducerende geneesmiddelen van CYP3A4 zijn. Vermits de biologische beschikbaarheid van itraconazol en hydroxy-itraconazol in deze studies zodanig verminderde dat de efficaciteit ervan in het gedrang kwam, wordt de combinatie van itraconazol met deze krachtige enzym-inducerende geneesmiddelen niet aanbevolen.

Er zijn geen studieresultaten beschikbaar voor andere enzym-inducerende geneesmiddelen, zoals carbamazepine, *Hypericum perforatum* (sint-janskruid), fenobarbital en isoniazide, maar een gelijkaardig effect mag worden verwacht.

Sterke inhibitoren van het CYP3A4 enzyme kunnen de biologische beschikbaarheid van itraconazol verhogen. Voorbeelden zijn: ritonavir, indinavir, clarithromycine en erythromycine.

3 Effect van itraconazol op het metabolisme van andere geneesmiddelen:

3.1 Itraconazol kan het metabolisme inhiberen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door enzymen van de CYP3A familie. Dit kan resulteren in een versterking

en/of verlenging van hun werking alsook van hun neveneffecten. Indien gelijktijdig andere geneesmiddelen worden ingenomen, dient de bijsluiter van deze geneesmiddelen te worden geconsulteerd om de metaboliseroute na te gaan. Na stopzetting van de behandeling, daalt de plasmaspiegel van itraconazol geleidelijk, afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling (zie rubriek 5.2). Men dient hier rekening mee te houden wanneer andere geneesmiddelen worden gebruikt waar itraconazol een inhiberend effect op heeft.

Voorbeelden zijn:

Geneesmiddelen die niet mogen worden gebruikt tijdens behandeling met itraconazol :

- Astemizol, bepridil, levacetylmethadol, sertindol, terfenadine, mizolastine, cisapride, dofetilide, kinidine, pimozide, nisoldipine. Gelijktijdige toediening hiervan 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’.
- HMG-CoA reductase inhibitoren die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, zoals simvastatine, atorvastatine en lovastatine (zie rubriek 4.3.).
- Triazolam en oraal toegediend midazolam
- Ergotalkaloïdes zoals dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine en methylergometrine
- Eletriptan
- Nisoldipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblokkers door een verhoogd risico op congestief hartfalen. Naast mogelijke farmacokinetische interacties ter hoogte van het metabole enzym CYP3A4, kunnen calciumkanaalblokkers negatieve inotrope effecten vertonen die additief kunnen zijn met die van itraconazol.

Geneesmiddelen waarvan de plasmaspiegels, de werking en de neveneffecten dienen te worden gevolgd. De dosering dient eventueel te worden verlaagd wanneer toegediend tesamen met itraconazol:

- Orale anticoagulantia
- HIV protease inhibitoren zoals ritonavir, indinavir en saquinavir
- Bepaalde antitumorale middelen zoals vinca-alkaloïden, busulfan, docetaxel en trimetrexat
- Calciumantagonisten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden zoals dihydropyridines en verapamil
- Bepaalde immunosuppressiva : cyclosporine, tacrolimus en rapamycine (ook bekend als sirolimus)
- Bepaalde glucocorticoïden zoals budesonide, dexamethasone, fluticason en methylprednisolone.
- Digoxine (door inhibitie van P-glycoproteïne)
- Andere: carbamazepine, cilostazol, buspirone, alfentanil, alprazolam, brotizolam, halofantrine, disopyramide, eletriptan, fentanyl, repaglinide, IV toegediend midazolam, rifabutine, ebastine, reboxetine.

3.2 Er werd geen interactie vastgesteld met AZT (zidovudine) en fluvastatine. Er werden geen inducerende effecten geobserveerd van itraconazol op het metabolisme van ethinylestradiol en norethisteron.

4 Effect op proteïnebinding

In vitro studies hebben aangetoond dat er geen interactie is t.h.v. de plasmaproteïnebinding tussen itraconazol en imipramine, propranolol, diazepam, indomethacine, cimetidine, tolbutamide en sulfamethazine.

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 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,	Pancreatitis		

		smaakstoornissen, flatulentie			
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, foto- sensitiviteit
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Myalgie, artralgie
Nier- en urine-wegaandoeningen			Pollakisurie		Urinaire incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menstruatiestoornissen			Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem	Pyrexie		

*Zie rubriek 4.4

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. Eventueel kan actieve kool worden toegediend.

Itraconazol kan niet worden geëlimineerd via hemodialyse.

Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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 marneffeii* 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* (bv. *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 veelvuldige toediening. In het algemeen wordt itraconazol goed geabsorbeerd. Piekplasmawaarden worden 2 tot 5 uur na orale toediening bereikt. Itraconazol ondergaat uitgebreide hepatische metabolisatie met veelvuldige 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-metaboliet). 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 metabolieten. De voornaamste metaboliet is hydroxy-itraconazol welke *in vitro* een vergelijkbare antifungale werking bezit dan itraconazol. De plasma concentraties van deze hydroxymetaboliet 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 metaboliet 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 werd onderzocht in een standaard batterij van niet-klinische veiligheidstesten.

Acute toxiciteitsstudies met itraconazol in muizen, ratten, hamsters en honden tonen een ruime veiligheidsmarge aan. (Sub)chronische orale toxiciteitsstudies in ratten en honden onthulden diverse doelorganen of-weefsels: bijnierschors, lever en mononucleair fagocytair systeem alsook verstoringen van het metabolisme van lipiden dat zich uit als xanthoomcellen in diverse organen.

Bij hoge dosissen werd bij histologische onderzoek van de bijnierschors een reversiebele zwelling met cellulaire hypertrofie in de zona reticularis en fasciculata waargenomen welke soms gepaard ging met een verdunning van de zona glomerulosa. Reversiebele hepatische veranderingen werden waargenomen bij hoge dosissen. Lichte wijzigingen werden

waargenomen in de sinusoidale cellen alsook een vacuolisatie van de hepatocyten (dit wijst op een cellulair dysfunctie) doch zonder zichtbare hepatitis of hepatocellulaire necrose. Histologische wijzigingen van het mononucleaire fagosysteem werden voornamelijk gekarakteriseerd door macrofagen met verhoogd eiwitachtig materiaal in diverse parenchymale weefsels.

Er zijn geen indicaties dat itraconazol mutageen zou kunnen zijn.

Itraconazol is niet primair carcinogeen in ratten of muizen. In mannelijke ratten was er echter een verhoogde incidentie van sarcoom van de zachte weefsels. Dit wordt toegeschreven aan de verhoging van niet-neoplastische, chronisch inflammatoire reacties van het bindweefsel als gevolg van de verhoogde cholesterolspiegels en cholesterose in het bindweefsel.

Er zijn geen gegevens die wijzen op een primaire invloed op de vruchtbaarheid bij een behandeling met itraconazol. Er werd wel een dosis-gerelateerde verhoging vastgesteld van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit en teratogeniciteit bij ratten en muizen bij hoge dosissen itraconazol. In ratten bestond de teratogeniciteit uit ernstige afwijkingen in het skelet terwijl deze bij muizen voornamelijk bestond uit encephalocelen en macroglossie.

Een globale verlaging van de minerale botdensiteit werd waargenomen bij onvolwassen honden na een chronische toediening van itraconazol.

In drie toxicologische studies bij ratten, induceerde itraconazol afwijkingen in het botstelsel. De geïnduceerde effecten betroffen verminderde beenplaatactiviteit, verdunning van de *zona compacta* van de grote botten en een verhoogde fragiliteit van de botten.

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.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15 december 1988

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

GOEDKEURINGSDATUM: 30/04/2015