

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SPORANOX 10 mg/ml, drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml SPORANOX drank bevat 10 mg itraconazol.
Sorbitol E 420 (190 microliter per ml).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.
SPORANOX drank is een heldere, gele tot licht amberkleurige oplossing met een kersengeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SPORANOX drank wordt gebruikt:

- voor de behandeling van orale en/of oesofageale candidose bij HIV-positieve of andere immunogecompromitteerde patiënten.
- als profylaxe voor systemische schimmelinfecties waarvan verwacht wordt dat ze gevoelig zijn voor itraconazol, bij patiënten met maligne hematologische aandoeningen of die een beenmergtransplantatie ondergaan en waarbij een neutropenie wordt verwacht (d.w.z. < 500 cellen/ μ l) wanneer standaardtherapie niet geschikt is. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens over de klinische werkzaamheid met betrekking tot de preventie van aspergillose.

Men dient nationale en/of lokale richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antischimmelmiddelen in overweging te nemen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Om een optimale absorptie te verzekeren, dient SPORANOX drank zonder voedsel te worden ingenomen (patiënten dienen geadviseerd te worden gedurende 1 uur na de inname niet te eten).

Voor de behandeling van orale en/of oesofageale candidose moet de drank zo lang mogelijk (circa 20 seconden) in de mond worden gehouden; daarna kan het geneesmiddel worden doorgeslikt. Na het inslikken mag de mondholte niet met een andere vloeistof worden gespoeld.

- Behandeling van orale en/of oesofageale candidose: 200 mg itraconazol (twee maatbekertjes) per dag, bij voorkeur in twee innamen of in een inname, gedurende één week. Als er na een week geen respons is, dient de behandeling nog een week te worden voortgezet.
- Behandeling van fluconazolresistente orale en/of oesofageale candidose: 100 tot 200 mg (een tot twee maatbekertjes) tweemaal per dag gedurende twee weken. Als er na twee weken geen respons is, dient de behandeling nog twee weken te worden voortgezet. Als er geen tekenen van verbetering zijn dient de dagelijkse dosis van 400 mg niet langer dan 14 dagen te worden gebruikt.
- Profylaxe voor schimmelinfecties: 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag, toegediend over twee innamen. In klinische studies werd de profylactische behandeling gestart onmiddellijk vóór de behandeling met cytostatica en doorgaans één week vóór de transplantatieprocedure. Bijna alle bewezen systemische schimmelinfecties traden op in patiënten bij wie het aantal neutrofielen minder dan 100 cellen/ μ l bedroeg. De behandeling werd voortgezet totdat de neutrofielen weer een normale waarde hadden bereikt (d.w.z. > 1000 cellen/ μ l).

Farmacokinetische parameters uit klinische studies bij neutropene patiënten tonen een aanzienlijke intersubject variatie aan. Monitoring van de bloedspiegel dient vooral overwogen te worden bij gastro-intestinale letsels, diarree en wanneer SPORANOX drank gedurende langere tijd moet worden toegediend.

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

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

Gebruik bij pediatrie patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van SPORANOX drank bij pediatrie patiënten zijn beperkt. Het gebruik van de SPORANOX drank bij pediatrie patiënten wordt niet aangeraden tenzij is vastgesteld dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4).

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

Gebruik bij ouderen

Aangezien de klinische gegevens over het gebruik van SPORANOX drank bij oudere patiënten beperkt zijn, verdient het aanbeveling om SPORANOX drank enkel te gebruiken als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aangeraden om in de dossisselectie voor een oudere patiënt, rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier of hartfunctie en met een gelijktijdige aandoening of andere medicamenteuze therapie (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie en er werd een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze patiënten bij gebruik van de formulering in capsulevorm (zie rubriek 5.2). Toediening van dit geneesmiddel aan deze groep patiënten dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren en een aanpassing van de dosis of overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

SPORANOX drank is tegenaangewezen bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor itraconazol of voor een van de bestanddelen.

Gelijktijdige toediening van een aantal CYP3A4-substraten is gecontra-indiceerd bij het gebruik van SPORANOX drank (zie rubriek 4.4 en 4.5).

SPORANOX drank mag niet gebruikt worden bij patiënten met evidentie van ventriculaire dysfunctie zoals congestief hartfalen (CHF) of een historiek van CHF behalve voor de behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties. Zie rubriek 4.4.

SPORANOX drank mag alleen in levensbedreigende situaties aan zwangere vrouwen worden toegediend (zie 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit

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

Kruisovergevoeligheid

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

Cardiale effecten

In een studie met SPORANOX IV bij gezonde vrijwilligers werd een tijdelijke, asymptomatische vermindering van de ejectionfractie van het linker ventrikel waargenomen.

Itraconazol blijkt een negatief inotroop effect te hebben en SPORANOX is geassocieerd met meldingen van congestief hartfalen. Hartfalen was meer frequent gerapporteerd in spontane rapporteringen bij een totale dagelijkse dosis van 400 mg dan bij die met lagere totale dagelijkse dosissen. Dit suggereert dat het risico op hartfalen kan verhogen met de totale dagelijkse dosis van 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.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumkanaalblockers (Zie rubriek 4.5).

Effecten op de lever

Tijdens het gebruik van SPORANOX hebben zich zeer zeldzame gevallen van ernstige levertoxiciteit voorgedaan, inclusief enkele gevallen van fataal acuut leverfalen. In enkele gevallen betrof het patiënten die geen bestaande leveraandoening hadden. Sommige van deze gevallen traden al tijdens de eerste maand van de behandeling op; enkele zelfs al in de eerste week. Er dient dan ook te worden overwogen om de leverfuncties van patiënten die met SPORANOX worden behandeld, regelmatig te controleren. De patiënten dienen tevens te worden geïnstrueerd signalen en symptomen die op hepatitis kunnen wijzen onmiddellijk aan de arts te rapporteren, zoals anorexia, misselijkheid, braken, vermoeidheid, abdominale pijn of donkere urine. Bij deze patiënten dient de behandeling onmiddellijk gestopt te worden en dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd. De meeste gevallen van ernstige hepatotoxiciteit traden op bij patiënten die voorafgaande aan de behandeling al een leveraandoening hadden, die behandeld werden voor systemische indicaties, die leden aan andere ernstige aandoeningen en/of die andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruikten.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van SPORANOX drank bij pediatrische patiënten zijn beperkt. Het gebruik van SPORANOX drank bij pediatrische patiënten is niet aangeraden tenzij is vastgesteld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Gebruik bij ouderen

De gegevens over het gebruik van SPORANOX drank bij oudere patiënten zijn beperkt. SPORANOX drank mag daarom niet gebruikt worden bij deze patiënten, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. In het algemeen wordt aangeraden om in de dosisselectie voor een oudere patiënt, rekening te houden met het vaker voorkomen van een verminderde lever-, nier of hartfunctie en met een gelijktijdige aandoening of andere medicamenteuze therapie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met leverinsufficiëntie. Toediening van dit geneesmiddel aan deze groep patiënten dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren. Aangeraden wordt om patiënten met een leverinsufficiëntie zorgvuldig te monitoren wanneer zij itraconazol gebruiken. Wanneer men beslist om een therapie in te stellen met andere geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, wordt aangeraden rekening te houden met de verlengde eliminatie-halfwaardetijd van itraconazol, waargenomen in de studie met éénmalige orale toediening van itraconazol capsules bij patiënten met cirrose.

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

Nierinsufficiëntie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar omtrent het gebruik van orale itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. De blootstelling aan itraconazol kan lager zijn bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie en er werd een grote interindividuele variatie waargenomen bij deze patiënten bij gebruik van de formulering in capsulevorm' (zie rubriek 5.2). Toediening van dit geneesmiddel aan deze groep patiënten dient dan ook met de nodige voorzorg te gebeuren en aanpassing van de dosis of overschakeling naar een alternatief antischimmelmiddel kan worden overwogen op basis van een evaluatie van de klinische werkzaamheid.

Profylaxe bij patiënten met neutropenie

In klinische studies was diarree de meest voorkomende bijwerking. Deze verstoring van de gastro-intestinale tractus kan in een verminderde absorptie resulteren en kan de microbiologische flora mogelijk in het voordeel van schimmelkolonisatie wijzigen. In deze omstandigheden dient stopzetten van de behandeling met SPORANOX drank overwogen te worden.

Behandeling van patiënten met ernstige neutropenie

Het gebruik van SPORANOX drank bij patiënten met ernstige neutropenie voor de behandeling van orale en/of oesofagale candidosis werd niet onderzocht.

SPORANOX drank is door zijn farmacokinetisch profiel (zie rubriek 5.2) niet aangewezen voor het opstarten van een behandeling bij patiënten met systemische candidosis.

Gehoorgeverlies

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

Neuropathie

Indien neuropathie optreedt die mogelijk aan SPORANOX kan toegeschreven worden, moet de behandeling worden stopgezet.

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 4.5.

Uitwisselbaarheid

Het is niet aangeraden SPORANOX capsules en SPORANOX drank onderling uit te wisselen. De reden hiervoor is dat bij dezelfde dosis de blootstelling aan het geneesmiddel hoger is met de drank dan met de capsules.

SPORANOX drank bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Itraconazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Andere stoffen die ofwel deze metabole route gemeen hebben, ofwel de activiteit van CYP3A4 wijzigen, kunnen invloed hebben op de farmacokinetiek van itraconazol. Op dezelfde manier kan itraconazol de farmacokinetiek wijzigen van andere stoffen die deze metabole route gemeen hebben. Itraconazol is een sterke CYP3A4-remmer en een P-glycoproteïneremmer. Bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen wordt aangeraden de bijbehorende productinformatie te raadplegen voor informatie over de metabole route en de eventuele noodzaak om de dosering aan te passen.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van itraconazol kunnen verlagen

Gelijktijdige toediening van itraconazol met sterke CYP3A4-inductoren kan de blootstelling aan itraconazol en hydroxy-itraconazol dusdanig verlagen dat de werkzaamheid wordt verminderd. Enkele voorbeelden:

- Antibacteriële middelen: isoniazide, rifabutine (zie ook onder 'Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verhoogd door itraconazol'), rifampicine.
- Anticonvulsiva: carbamazepine (zie ook onder 'Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verhoogd door itraconazol'), fenobarbital, fenytoïne.
- Antivirale middelen: efavirenz, nevirapine.
- Kruidengeneesmiddelen: *Hypericum perforatum* (sint janskruid).

Daarom wordt toediening van sterke CYP3A4-inductoren samen met itraconazol afgeraden. Aangeraden wordt het gebruik van deze geneesmiddelen te vermijden vanaf 2 weken voor en tijdens de behandeling met itraconazol, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's van een mogelijk verminderde werkzaamheid van itraconazol. Bij gelijktijdige toediening wordt aangeraden de antimycotische activiteit te monitoren en de dosis itraconazol te verhogen indien noodzakelijk.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van itraconazol kunnen verhogen

Sterke CYP3A4-remmers kunnen de blootstelling aan itraconazol verhogen. Enkele voorbeelden:

- Antibacteriële middelen: ciprofloxacine, claritromycine, erytromycine.
- Antivirale middelen: ritonavir-geboost darunavir, ritonavir-geboost fosamprenavir, indinavir (zie ook onder ‘Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verhoogd door itraconazol’), ritonavir (zie ook onder ‘Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verhoogd door itraconazol’) en telaprevir.

Voorzichtigheid is geboden wanneer deze middelen gelijktijdig met itraconazol drank worden toegediend. Het wordt aangeraden patiënten die itraconazol gelijktijdig moeten gebruiken met sterke CYP3A4-remmers nauwlettend te monitoren op tekenen of symptomen van versterkte of verlengde farmacologische effecten van itraconazol en de dosis itraconazol te verlagen indien noodzakelijk. Indien van toepassing, wordt aangeraden de plasmaconcentratie van itraconazol te bepalen.

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verhoogd door itraconazol

Itraconazol en zijn belangrijkste metaboliet, hydroxy-itraconazol, kunnen het metabolisme remmen van geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en kunnen het geneesmiddeltransport door P-glycoproteïne remmen. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen en/of hun actieve metaboliet(en) wanneer ze samen met itraconazol worden toegediend. Het effect van itraconazol op de toename van de AUC van andere geneesmiddelen kan tot 11-maal zo hoog zijn, zoals gezien bij orale midazolam (een gevoelig CYP3A4 substraat) wanneer gelijktijdig toegediend met itraconazole 200 mg/d. Deze verhoogde plasmaconcentraties versterken of verlengen waarschijnlijk zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van deze geneesmiddelen. Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kunnen gecontra-indiceerd zijn met itraconazol, aangezien de combinatie kan leiden tot ventriculaire tachy-aritmieën waaronder 'torsade de pointes', een mogelijk fatale aritmie. Het volledige remmend effect wordt niet bereikt tot een “steady state”plasmaconcentratie van itraconazole is bereikt. Dit duurt ongeveer 15 dagen voor SPORANOX Drank (zie rubriek 5.2). 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 plasmaconcentratie zelfs nog geleidelijker plaatsvinden. Dit is vooral van belang bij het instellen van een behandeling met geneesmiddelen waarvan het metabolisme wordt beïnvloed door itraconazol.

De interagerende geneesmiddelen worden ingedeeld als gecontra-indiceerd, niet aangeraden of met voorzichtigheid te gebruiken met itraconazol rekening houdende met de grootte van de concentratietoename en het veiligheidsprofiel van het interagerende geneesmiddel. Het interactiepotentieel van de hieronder genoemde geneesmiddelen werd geëvalueerd op basis van farmacokinetische studies met itraconazol bij mensen, en/of farmacokinetische studies met andere sterke CYP3A4-remmers bij mensen (bijv. ketoconazol) en/of in-vitrogegevens:

- “Gecontra-indiceerd”: Het geneesmiddel mag onder geen beding gelijktijdig met of binnen twee weken na beëindiging van een 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 een behandeling met itraconazol, tenzij de voordelen opwegen tegen het mogelijk verhoogde risico op bijwerkingen. Als gelijktijdige toediening niet te vermijden is, wordt aangeraden de patiënten klinisch te monitoren op tekenen of symptomen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het interagerend geneesmiddel, en de dosering te verlagen of toediening te onderbreken indien noodzakelijk. Indien van toepassing wordt aangeraden de plasmaconcentraties te bepalen.
- “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 en symptomen van versterkte of verlengde effecten of bijwerkingen van het interagerend geneesmiddel, en de dosering te verlagen

indien nodig wordt geacht. Indien van toepassing wordt aangeraden de plasmaconcentraties te bepalen.

Voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door itraconazol kunnen worden verhoogd, weergegeven per geneesmiddelklasse, met advies over gelijktijdige toediening met itraconazol:

Geneesmiddelenklasse	Gecontra-indiceerd	Niet aangeraden	Gebruiken met voorzichtigheid
Alfablokkers		tamsulosine	
Analgetica		fentanyl	alfentanil, buprenorfine IV en sublinguaal, oxycodon, methadon ^c , sufentanil
Antiarritmica	disopyramide, dofetilide, dronedaron, kinidine		digoxine
Antibacteriële middelen	telithromycine, bij personen met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverinsufficiëntie	rifabutine ^a	telithromycine
Anticoagulantia en trombocytenuitstroomremmers	dabigatran, ticagrelor	apixaban, rivaroxaban	coumarines, cilostazol
Anticonvulsiva		carbamazepine ^a	
Antidiabetica			repaglinide, saxagliptine
Antihelminthica en antiprotozoaire middelen	halofantrine		praziquantel
Antihistaminica	mizolastine, terfenadine	ebastine	bilastine
Geneesmiddelen tegen migraine	ergot-alkaloïden zoals dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine, methylergometrine (methylergonovine)	eletriptan	
Antineoplastische middelen	irinotecan	axitinib,	bortezomib,

Geneesmiddelenklasse	Gecontra-indiceerd	Niet aangeraden	Gebruiken met voorzichtigheid
		dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedin	busulfan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilon, ponatinib, trimetrexaat, vinca-alkaloïden
Antipsychotica, anxiolytica en hypnotica	lurasidon, orale midazolam, pimozide, quetiapine, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, risperidon
Antivirale middelen		simeprevir	maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Bètablokkers			nadolol
Calciumkanaalblokkers	bepidil, lercanidipine, nisoldipine	felodipine	overige dihydropyridines, verapamil
Cardiovasculaire geneesmiddelen, diversen	aliskiren, ivabradine, ranolazine	riociguat	bosentan
Diuretica	eplerenon		
Gastro-intestinale middelen	cisapride domperidon		aprepitant
Immunosuppressiva		ciclesonide, everolimus, temsirolimus	budesonide, cyclosporine, dexamethason, fluticason, methylprednisolon, rapamycin (ook bekend als sirolimus), tacrolimus

Geneesmiddelenklasse	Gecontra-indiceerd	Niet aangeraden	Gebruiken met voorzichtigheid
Lipidenregulerende middelen	lovastatine, simvastatine	atorvastatine	
Respiratoire middelen		salmeterol	
SSRI's, tricyclische en aanverwante antidepressiva			reboxetine
Urologische geneesmiddelen	darifenacine fesoterodine, bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of matige tot ernstige leverinsufficiëntie, sildenafil, wanneer geïndiceerd voor pulmonaire arteriële hypertensie, solifenacine, bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige tot ernstige leverinsufficiëntie, vardenafil, bij mannen ouder dan 75 jaar	tolterodine, vardenafil, bij mannen van 75 jaar en jonger	fesoterodine. oxybutynine, sildenafil, wanneer geïndiceerd voor erectiele disfunctie, solifenacine, tadalafil
Overige	colchicine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.	colchicine	alitretinoïne (orale vorm), cinacalcet, tolvaptan

^aZie ook onder 'Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van itraconazol kunnen verlagen'

^bZie ook onder 'Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van itraconazol kunnen verhogen'

^c Torsade de pointes werd gemeld

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen worden verlaagd door itraconazol

Gelijktijdige toediening van itraconazol met de NSAID meloxicam kan de plasmaconcentratie van meloxicam verlagen. Voorzichtigheid is geboden wanneer meloxicam gelijktijdig wordt toegediend met itraconazol, waaronder het monitoren op eventuele afname van de werkzaamheid van meloxicam met aanpassingen van de dosis indien nodig.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

SPORANOX drank mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap behalve in levensbedreigende situaties waar het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke schadelijke gevolgen voor de foetus (zie rubriek 4.3).

In dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit voor itraconazol aangetoond (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische gegevens over blootstelling aan SPORANOX gedurende het eerste trimester van de zwangerschap – voornamelijk bij patiënten met een kortdurende behandeling voor vulvovaginale candidose – lieten geen verhoogd risico zien op misvormingen in vergelijking met controlegroepen die niet waren blootgesteld aan bekende teratogenen. Het is aangetoond dat itraconazol de placenta passeert in een rattenmodel.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd:

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die SPORANOX drank gebruiken, dienen adequate contraceptieve maatregelen te treffen tot aan de menstruatieperiode na het beëindigen van de SPORANOX-behandeling.

Borstvoeding:

Itraconazol wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. SPORANOX drank mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

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 om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig en bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid tot het optreden van bijwerkingen zoals duizeligheid, visuele stoornissen en gehoorverlies (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn afkomstig van dubbelblinde en open-label klinische studies met SPORANOX drank in 889 patiënten behandeld voor candidiasis in de mond- en keelholte en in de slokdarm, en van spontane meldingen.

De bijwerkingen worden in onderstaande tabel weergegeven volgens orgaanklasse. Binnen elke orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie gebruikmakend van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Soms</i>	Leukopenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Soms</i>	Hypersensitiviteit*
<i>Niet bekend</i>	Serumziekte, angioneurotisch oedeem, anafylactische reactie,
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Soms</i>	Hypokaliëmie
<i>Niet bekend</i>	Hypertriglyceridemie
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie
<i>Soms</i>	Perifere neuropathie*, paresthesie, hypo-esthesie
Oogaandoeningen	
<i>Soms</i>	Visuele stoornissen (waaronder diplopie en troebel zicht)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Soms</i>	Tinnitus
<i>Niet bekend</i>	Vorbijgaand of blijvend gehoorverlies*
Hartaandoeningen	
<i>Soms</i>	Hartfalen
<i>Niet bekend</i>	Congestief hartfalen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Dyspneu, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Buikpijn, diarree, braken,nausea, dyspepsie
<i>Soms</i>	Constipatie
<i>Niet bekend</i>	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
<i>Soms</i>	Leverfalen*, hyperbilirubinemie
<i>Niet bekend</i>	Ernstige levertoxiciteit (waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Rash
<i>Soms</i>	Urticaria, pruritus
<i>Niet bekend</i>	Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, alopecia, lichtgevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Soms</i>	Myalgie, arthralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Soms</i>	Menstruatiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Vaak</i>	Pyrexie

<i>Soms</i>	Oedeem
Onderzoeken	
<i>Niet bekend</i>	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd

* zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hieronder staat een lijst met aanvullende bijwerkingen geassocieerd met itraconazol, gemeld in klinische studies van SPORANOX capsules en SPORANOX IV, met uitzondering van “injectieplaatsontsteking”, wat specifiek is voor de injectievorm.

Infecties en parasitaire aandoeningen: Sinusitis, infectie van de bovenste luchtwegen, rhinitis
Bloed- en lymfestelaandoeningen: Granulocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen: Anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Hyperglykemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen: Verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen: somnolentie, tremor
Hartaandoeningen: falen linkerventrikel, tachycardie
Bloedvataandoeningen: Hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Longoedeem, dysfonie
Maagdarmstelselaandoeningen: Maagdarmstelselaandoening, flatulentie
Lever- en galaandoeningen: Hepatitis, geelzucht, abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen: Erytheem, hyperhidrose
Nier- en urinewegaandoeningen: verminderde nierfunctie, pollakisurie, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: gegeneraliseerd oedeem, gezichtsoedeem, pijn op de borst, pijn, vermoeidheid, koude rillingen
Onderzoeken: alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloedalkalinefosfatase verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase, bloedureum verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, abnormale urineanalyse

Pediatrische patiënten

De veiligheid van SPORANOX drank werd geëvalueerd bij 250 pediatrie patiënten van 6 maanden tot 14 jaar die deelnamen aan vijf open-label klinische studies. Deze patiënten kregen ten minste één dosis SPORANOX drank voor profylaxe van schimmelinfecties of voor de behandeling van spruw of systemische schimmelinfecties en leverden veiligheidsgegevens.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies, waren de zeer vaak gemelde bijwerkingen bij pediatrie patiënten: braken (36,0%), pyrexie (30,8%), diarree (28,4%), ontsteking van slijmvlies (23,2%), rash (22,8%), abdominale pijn (17,2%), nausea (15,6%), hypertensie (14,0%), en hoesten (11,2%). De aard van de bijwerkingen bij pediatrie patiënten is vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen personen, maar de incidentie is hoger bij pediatrie patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)

4.9 Overdosering

Symptomen:

In het algemeen waren de ongewenste voorvallen die werden gemeld bij overdosering consistent met de bijwerkingen die reeds opgelijst zijn in deze SKP voor itraconazol (zie rubriek 4.8).

Behandeling:

Bij een overdosering moeten ondersteunende maatregelen genomen worden. Eventueel kan actieve kool worden toegediend. Itraconazol kan niet uit het lichaam worden geëlimineerd via hemodialyse. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazolederivaten
ATC code: J02A C02

Werkingsmechanisme

Itraconazol inhibeert 14 α -demethylase wat resulteert in een uitputting van ergosterol en het verstoren van de membraansynthese.

PK/PD verhouding

De PK/PD verhouding van itraconazol, en voor triazolen in het algemeen, is onvoldoende begrepen en ingewikkeld door een beperkt begrip van antifungale farmacokinetiek.

Resistentiemechanisme(n)

Azoleresistentie treedt blijkbaar traag op en is vaak het resultaat van verschillende genetische mutaties. Mechanismen die werden beschreven, omvatten:

- Overexpressie van *ERG11*, het gen dat codeert voor 14-alfa-demethylase (het doelenzym)
- Puntmutaties in *ERG11* die oorzaak zijn van een verminderde affiniteit van het 14-alfa-demethylase voor itraconazol
- Overexpressie van het geneesmiddelen-transportmolecule leidend tot een toegenomen uitstroom van itraconazol uit de fungale cellen (d.i. verwijdering van itraconazol uit zijn doelwit)
- Kruisresistentie. Kruisresistentie tussen leden van de klasse van de azolen werd waargenomen binnen *Candida* species hoewel resistentie tegen een lid van de klasse niet noodzakelijk ook resistentie tegen andere azolen betekent.

Grenswaarden

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

Met gebruik van de CLSI-methoden zijn er alleen grenswaarden vastgesteld voor itraconazol tegen *Candida* species uit oppervlakkige schimmelinfecties. De CLSI-grenswaarden zijn als volgt: gevoelig bij ≤ 0.125 mg/l en resistent bij ≥ 1 mg/l.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is gewenst, vooral wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig kan advies bij een expert worden gezocht indien de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij minstens sommige types infecties twijfelachtig is.

De *in vitro* gevoeligheid hangt af van de hoeveelheid entstof (inoculum grootte), incubatietemperatuur, groeifase van de fungi en het gebruikte cultuurmedium. Daarom kunnen MIC waarden in grote mate variëren. De gevoeligheid in de onderstaande tabel is gebaseerd op MIC₉₀ < 1 mg itraconazol/l. Er is geen correlatie tussen de *in vitro* gevoeligheid en de klinische werkzaamheid.

Gewoonlijk gevoelige species
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Inherent resistente organismen
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹Deze organismen kunnen worden aangetroffen in patiënten bij hun terugkeer van een reis buiten Europa.

²Itraconazolresistente stammen van *Aspergillus fumigatus* werden gerapporteerd.

³Natuurlijke intermediaire gevoeligheid.

Pediatrische patiënten

In een open-label ongecontroleerde klinische fase III studie bij 103 neutropene pediatrie patiënten van 0 tot 14 jaar (mediaan 5 jaar), werden de verdraagbaarheid en veiligheid van itraconazol drank bestudeerd voor de profylaxe van schimmelinfecties. De meeste patiënten (78%) ondergingen allogene beenmergtransplantatie voor hematologische maligniteiten. Alle patiënten kregen 5 mg/kg/dag itraconazol drank in een eenmalige of gespreide dosis. Door de opzet van de studie kon er geen formele conclusie geformuleerd worden over de werkzaamheid. De vaakst optredende bijwerkingen waarvan aangenomen wordt dat ze zeker of mogelijk verband hielden met itraconazol waren braken, abnormale leverfunctie en abdominale pijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Itraconazol

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De piekplasmaconcentraties worden bereikt binnen 2,5 uur na inname van de drank. Als gevolg van niet-lineaire farmacokinetiek accumuleert itraconazol in plasma bij herhaalde toediening. De steady-state-concentraties worden over het algemeen binnen ongeveer vijftien dagen bereikt, met waarden voor de C_{max} en de AUC van 4 tot 7 maal zo hoog als die na een enkele toediening worden gezien. Na orale toediening van 200 mg eenmaal daags worden steady-state-waarden voor de C_{max} bereikt van ongeveer 2 µg/ml. De terminale halfwaardetijd van itraconazol varieert over het algemeen van 16 tot 28 uur na een eenmalige toediening en loopt op tot 34 tot 42 uur bij herhaalde toediening. Zodra de behandeling is beëindigd, nemen de plasmaconcentraties van itraconazol binnen 7 tot 14 dagen af tot een bijna ondetecteerbare concentratie, afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling. De gemiddelde totale plasmaklaring van itraconazol na intraveneuze toediening is 278 ml/min. Bij hogere doses neemt de klaring van itraconazol af als gevolg van verzadiging van het levermetabolisme.

Absorptie

Itraconazol wordt na toediening van de drank snel geabsorbeerd. Piek-plasmaconcentraties van itraconazol worden binnen 2,5 uur na toediening van de drank bereikt bij inname zonder voedsel. De absolute biologische beschikbaarheid van itraconazol na inname met voedsel bedraagt ongeveer 55% en wordt met 30% verhoogd als de drank zonder voedsel wordt ingenomen. De blootstelling aan itraconazol met de drank is - als dezelfde dosis van het geneesmiddel wordt gegeven - hoger dan met de capsuleformulering (zie rubriek 4.4).

Distributie

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

Metabolisme

Itraconazol wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd in een groot aantal metabolieten. In-vitrostudies lieten zien dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat betrokken is bij de afbraak van itraconazol. De hoofdm metaboliet is hydroxy-itraconazol dat *in vitro* een aan itraconazol vergelijkbare anti-schimmelwerking heeft. Dalplasmaconcentraties van deze metaboliet zijn ongeveer tweemaal zo hoog als die van itraconazol.

Eliminatie

Itraconazol wordt binnen een week na toediening van de drank voornamelijk uitgescheiden in de vorm van inactieve metabolieten in urine (35%) en met de feces (54%). De renale excretie van itraconazol en de actieve metaboliet hydroxy-itraconazol omvat minder dan 1% van een intraveneuze dosis. Op basis van een orale radioactief *gelabelde* toediening varieert uitscheiding van onveranderd geneesmiddel met de feces van 3% tot 18% van de dosis. Aangezien herverdeling van itraconazol vanuit keratinebevattende weefsels verwaarloosbaar blijkt te zijn, hangt de eliminatie van itraconazol uit deze weefsels samen met regeneratie van de epidermis. In tegenstelling tot in plasma, persisteert de concentratie in de huid gedurende 2 tot 4 weken na beëindiging van een 4 weken durende behandeling en in nagelkeratine – waarin itraconazol al 1 week na het begin van de behandeling gedetecteerd kan worden – gedurende minimaal 6 maanden na het eind van een behandelperiode van 3 maanden.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het orale gebruik van itraconazol bij patiënten met nierinsufficiëntie. Een farmacokinetische studie met een eenmalige dosis van 200 mg itraconazol (vier capsules van 50 mg) werd uitgevoerd bij drie groepen patiënten met nierinsufficiëntie (uremie: $n=7$, hemodialyse: $n=7$, en continue ambulante peritoneaaldialyse: $n=5$). Bij personen met uremie met een gemiddelde creatinineklaring van $13 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$, was de blootstelling (uitgedrukt in de AUC) licht verlaagd in vergelijking met parameters uit een normale populatie. Deze studie toonde geen significant effect aan van hemodialyse of continue ambulante peritoneaaldialyse op de farmacokinetiek van itraconazol (T_{max} , C_{max} , en AUC_{0-8h}). Het verloop van de plasmaconcentratie in de tijd toonde in alle drie de groepen een grote variatie tussen personen.

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

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

Pediatrische patiënten

Er werden twee farmacokinetische studies uitgevoerd bij neutropene kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 14 jaar waarbij 5 mg/kg itraconazol drank één- of tweemaal daags werd toegediend. De blootstelling aan itraconazol was iets hoger bij oudere kinderen (6 tot 14 jaar) vergeleken met jongere kinderen. Bij alle kinderen werden de werkzame plasmaconcentraties van itraconazol bereikt binnen 3 tot 5 dagen na het begin van de behandeling en deze bleven behouden tijdens de verdere behandeling.

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine

De biologische beschikbaarheid van hydroxypropyl- β -cyclodextrine - om itraconazol in drank oplosbaar te maken - na orale toediening is gemiddeld minder dan 0,5% en bij toediening met itraconazol vergelijkbaar met die van hydroxypropyl- β -cyclodextrine alleen. Deze lage biologische beschikbaarheid na orale toediening van hydroxypropyl- β -cyclodextrine verandert niet door de aanwezigheid van voedsel en is vergelijkbaar na eenmalige en herhaalde toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Itraconazol

Niet-klinische gegevens van itraconazol gaven geen aanwijzingen voor gentoxiciteit, primaire carcinogeniciteit of verminderde vruchtbaarheid. Bij hoge doseringen werden effecten gezien in de

bijnieren, 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 toxiciteit bij het moederdier, embryotoxiciteit en teratogeniciteit te veroorzaken bij ratten en muizen. Na chronische toediening van itraconazol werd een algemene lagere botmineraaldichtheid gezien bij juveniele honden 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

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine

Uit niet-klinische gegevens blijkt geen specifiek risico voor mensen op basis van conventionele onderzoeken van toxiciteit bij herhaalde dosering, van genotoxiciteit en van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. In een carcinogeniteitsstudie bij ratten produceerde hydroxypropyl- β -cyclodextrine adenocarcinomen in de dikke darm en exocriene pancreasadenocarcinomen. Deze bevindingen werden niet waargenomen in een vergelijkbare carcinogeniteitsstudie bij muizen. De klinische relevantie van de adenocarcinomen in de dikke darm is laag en het inductiemechanisme van exocriene pancreasadenocarcinomen wordt niet als relevant voor de mens beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine, sorbitol (E 420), propyleenglycol, kersenaroma 1 (bevat 1,2-propyleenglycol E 1520 en azijnzuur E 260), kersenaroma 2 (bevat 1,2-propyleenglycol E 1520 en melkzuur E 270), caramelpoeder, natriumsaccharine, zoutzuur en natriumhydroxide (voor pH regeling), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar in de ongeopende verpakking.
1 maand na opening van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige, glazen fles met een inhoud van 150 ml, met kindveilige polypropyleen schroefdop sluiting en LDPE ring.

Een maatbekertje met schaalverdeling voor 10 ml wordt bijgeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

SPORANOX drank wordt geleverd in flessen met een kindveilige sluiting die als volgt wordt geopend: duw de schroefdop omlaag terwijl u tegelijkertijd een draaiende beweging maakt, tegen de wijzers van de klok in.

Een maatbekertje wordt bijgeleverd met SPORANOX drank. Gebruik het maatbekertje zoals het op de fles zit. Zorg dat de kant met de maatverdeling (met de kleinste inhoud) naar boven is gericht; dat is de kant die u moet vullen. Als de pijl aan de zijkant naar boven wijst, is de goede kant boven.

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

BE190294

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

19 januari 1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 14/12/2017
Datum van goedkeuring van de tekst: 09/12/2017