

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itraconazole Mylan 100 mg capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Itraconazole Mylan bevat 100 mg itraconazol per capsule.
Hulpstof met bekend effect: Elke capsule bevat 195 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.
De capsules zijn rood gekleurd en bevatten 100 mg itraconazol in de vorm van pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Itraconazole Mylan 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 aidspatiënten 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. Omdat de eliminatie van Itraconazole Mylan uit de huid trager verloopt dan uit het plasma, zal het optimale klinische en mycologische effect 7 tot 15 dagen na het stopzetten van de behandeling bereikt worden. Behandelingen die langer duren dan één maand, zijn af te raden, omdat daarover nog niet voldoende gegevens bekend zijn. Het is wel essentieel dat Itraconazole Mylan 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	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9
Teennagels met of zonder aantasting van vingernagels	puls 1	Itraconazole Mylan vrije week			puls 2	Itraconazole Mylan vrije week			puls 3
Alleen vingernagels	puls 1	Itraconazole Mylan vrije week			puls 2				

De eliminatie van Itraconazole Mylan 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	100mg 1 x per dag	3 maanden	
Paracoccidioidomycosis	100mg 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 aidspatiënten	200 mg 1 x per dag		Verminderde absorptie bij aids 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

Itraconazole Mylan capsules, hard moeten oraal onmiddellijk 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.
- Gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen met Itraconazole Mylan capsules is gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.5):
 - substraten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en het QT-interval kunnen verlengen, bv. astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimozide, nisoldipine, kinidine, sertindol en terfenadine zijn gecontra-indiceerd met Itraconazole Mylan capsules. Gelijktijdige toediening kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van die substraten, wat kan leiden tot een verlengd QT-interval en in zeldzame gevallen optreden van torsade de pointes;
 - HMG-CoA-reductaseremmers die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals atorvastatine, lovastatine en simvastatine;
 - triazolam en oraal midazolam;
 - moederkoornalkaloïden zoals dihydro-ergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylergometrine (methylergonovine);
 - eletriptan.
- Itraconazole Mylan capsules 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).
- Itraconazole Mylan capsules mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (behalve in levensbedreigende gevallen en op voorwaarde dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke schadelijke gevolgen voor de foetus) (zie rubriek 4.6). Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en Itraconazole Mylan innemen, moeten contraceptieve voorzorgsmaatregelen nemen. Een doeltreffende contraceptie moet worden voortgezet tot de maandstonden volgend op het einde van de behandeling met Itraconazole Mylan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid

Er is geen informatie over kruisovergevoeligheid tussen itraconazol en andere azolantimycotica. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Itraconazole Mylan capsules aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azolderivaten.

Cardiale effecten

In een studie bij gezonde vrijwilligers met Itraconazol IV werd een tijdelijke asymptotische daling van de linkerventrikel-ejectiefraction waargenomen; dat verdween voor de volgende infusie. De klinische relevantie van die bevindingen voor de orale vormen is niet bekend.

Het is bewezen dat itraconazol een negatief inotropisch effect heeft en er zijn gevallen gerapporteerd van congestief hartfalen bij behandeling met Itraconazole Mylan. Hartfalen werd vaker gerapporteerd in spontane rapporten waarin een totale dagdosering van 400 mg werd gegeven, dan in rapporten met lagere totale dagdoseringen. Dat wijst erop dat het risico op hartfalen kan stijgen met de totale dagdosering van itraconazol.

Itraconazole Mylan mag niet worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen of een voorgeschiedenis van congestief hartfalen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen het risico. Bij de individuele evaluatie van de risico-batenverhouding moet rekening worden gehouden met factoren zoals de ernst van de infectie, het toedieningsschema (bv. totale dagdosering) en individuele risicofactoren van congestief hartfalen. Die risicofactoren zijn hartziekte zoals ischemisch hartlijden en kleplijden, significante longziekte zoals chronisch obstructief longlijden en nierinsufficiëntie en andere aandoeningen die gepaard gaan met oedeem. Dergelijke patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen van congestief hartfalen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten en ze moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van congestief hartfalen tijdens behandeling. Als dergelijke tekenen of symptomen optreden tijdens behandeling, moet de behandeling met Itraconazole Mylan worden stopgezet.

Calciumantagonisten kunnen negatieve inotrope effecten hebben, die additief kunnen zijn met die van itraconazol. Bovendien kan itraconazol het metabolisme van calciumantagonisten remmen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumantagonisten (zie rubriek 4.5) gezien het verhoogde risico op CHF.

Effecten op de lever

Er hebben zich zeer zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit voorgedaan, waaronder enkele gevallen van fataal acuut leverfalen, bij gebruik van Itraconazole Mylan. Meestal betrof het patiënten die al een leverziekte hadden, die werden behandeld voor een systemische indicatie, die significante andere medische aandoeningen hadden en/of die andere hepatotoxische geneesmiddelen innamen. Sommige patiënten vertoonden geen duidelijke risicofactoren van leverlijden. Sommige van die gevallen werden waargenomen tijdens de eerste maand van de behandeling en sommige al binnen één week. Monitoring van de leverfunctie moet worden overwogen bij patiënten die een behandeling met Itraconazole Mylan krijgen. De patiënten moeten weten dat ze tekenen en symptomen die wijzen op hepatitis zoals anorexie, nausea, braken, vermoeidheid, buikpijn en donkere urine, meteen aan hun arts moeten melden. Bij die patiënten moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de leverfunctie worden getest. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen of een actieve leverziekte of patiënten die levertoxiciteit hebben vertoond met andere geneesmiddelen, mag de behandeling niet worden gestart tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen het risico op leverbeschadiging. In dergelijke gevallen moeten de leverenzymen worden gemonitord.

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 aciditeit van de maag

De absorptie van itraconazol uit Itraconazole Mylan capsules neemt af als de hoeveelheid zuur in de maag vermindert. Bij patiënten die tevens zuurneutraliserende geneesmiddelen krijgen (bv. aluminiumhydroxide), moeten die minstens 2 uur na de inname van Itraconazole Mylan capsules worden toegediend. Bij patiënten met achloorhydrie zoals bepaalde aidspatiënten, patiënten die zuursecretieremmers innemen (bv. H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers) en patiënten met pernicieuze anemie, is het raadzaam Itraconazole Mylan capsules toe te dienen met cola.

Pediatrische patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van Itraconazole Mylan capsules bij pediatrische patiënten is beperkt. Itraconazole Mylan capsules mogen niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Gebruik bij ouderen

Klinische gegevens over het gebruik van Itraconazole Mylan capsules bij oudere patiënten zijn beperkt. Itraconazole Mylan capsules mogen niet worden gebruikt bij oudere patiënten tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van itraconazol per os bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden als het geneesmiddel wordt toegediend in die patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.2).

Itraconazol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. De halfwaardetijd van itraconazol is bij cirrotische patiënten iets verlengd. De biologische beschikbaarheid na orale toediening kan bij deze patiënten verlaagd zijn. Er wordt aangeraden de dosis eventueel aan te passen aan de hand van de plasmaspiegels.

Nierinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van itraconazol per os bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden als het geneesmiddel wordt toegediend in die patiëntenpopulatie. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol kan lager zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie. Controle van de plasmaspiegels wordt aangeraden en een aanpassing van de dosering kan worden overwogen. Itraconazole Mylan is niet dialyseerbaar.

Gehoorverlies

Een tijdelijk of blijvend gehoorverlies werd gerapporteerd bij patiënten die een behandeling kregen met itraconazol.

Verscheidene van die rapporten betroffen patiënten die tevens kinidine kregen. Kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Het gehoorverlies verdwijnt gewoonlijk na stopzetting van de behandeling, maar kan bij sommige patiënten aanhouden.

Immunogecompromitteerde patiënten

Bij sommige immunogecompromitteerde patiënten (bv. patiënten met neutropenie, aids of een orgaantransplantaat) kan de orale biologische beschikbaarheid van Itraconazole Mylan capsules afnemen.

Patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische fungusinfecties

Gezien de farmacokinetische eigenschappen (zie rubriek 5.2) worden Itraconazole Mylan capsules niet aanbevolen om de behandeling te starten bij patiënten met onmiddellijk levensbedreigende systemische fungusinfecties.

Aidspatiënten

Bij aidspatiënten die een behandeling hebben gekregen voor een systemische fungusinfectie zoals sporotrichose, blastomycose, histoplasmose of cryptococcose (meningeale en niet-meningeale) en die een risico lopen op relaps, moet de behandelende arts de noodzaak tot onderhoudsbehandeling evalueren.

Neuropathie

Als er een neuropathie optreedt die kan worden toegeschreven aan Itraconazole Mylan capsules, moet de behandeling worden stopgezet.

Stoornissen van het koolhydraatmetabolisme

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

Kruisresistentie

Bij systemische candidose mag bij vermoeden van fluconazolresistente stammen van *Candida*species niet worden verondersteld dat die gevoelig zijn voor itraconazol en daarom moet hun gevoeligheid worden getest voor de start van de behandeling met itraconazol.

Interactiepotentieel

Itraconazole Mylan kan klinisch belangrijke medicamenteuze interacties veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Itraconazol mag niet worden gebruikt binnen 2 weken na stopzetting van een behandeling met geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (rifampicine, rifabutine, fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, *Hypericum perforatum* (sint-janskruid)). Het gebruik van itraconazol samen met die geneesmiddelen kan leiden tot subtherapeutische plasmaconcentraties van itraconazol en dus tot mislukken van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

1. Geneesmiddelen die een invloed hebben op de absorptie van itraconazol

Geneesmiddelen die de aciditeit van de maag verlagen, verminderen de absorptie van itraconazol uit Itraconazole Mylan capsules (zie rubriek 4.4).

2. Geneesmiddelen die een invloed hebben op het metabolisme van itraconazol

Itraconazol wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4. Er werden interactiestudies uitgevoerd met rifampicine, rifabutine en fenytoïne, krachtige inductoren van CYP3A4. Omdat de biologische beschikbaarheid van itraconazol en hydroxy-itraconazol in die studies dermate verminderde dat de doeltreffendheid sterk zou kunnen dalen, wordt de combinatie van itraconazol met die krachtige enzyminductoren niet aanbevolen. Er zijn geen formele studiegegevens over andere enzyminductoren zoals carbamazepine, *Hypericum perforatum* (sint-janskruid), fenobarbital en isoniazide, maar die zullen allicht soortgelijke effecten hebben.

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

3. Effect van itraconazol op het metabolisme van andere geneesmiddelen

3.1 Itraconazol kan het metabolisme remmen van geneesmiddelen die door de cytochroom 3A-familie worden gemetaboliseerd. Dat kan resulteren in een toename en/of verlenging van hun effecten en bijwerkingen. Bij gebruik van gelijktijdig toegediende medicatie moet de overeenstemmende bijsluiter worden geraadpleegd voor informatie over het metabolisme. Na stopzetting van de behandeling dalen de plasmaconcentraties van itraconazol geleidelijk, afhankelijk van de dosering en de duur van de behandeling (zie rubriek 5.2). Daar moet rekening mee worden gehouden wat het remmende effect van itraconazol op andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen betreft.

Voorbeelden zijn:

De volgende geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd met itraconazol:

- astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastine, pimozide, nisoldipine, kinidine, sertindol en terfenadine zijn gecontra-indiceerd met Itraconazole Mylan omdat gelijktijdige toediening kan resulteren in verhoogde

plasmaconcentraties van die substraten, wat kan leiden tot een verlenging van het QT-interval en in zeldzame gevallen tot torsade de pointes;

- HMG-CoA-reductaseremmers die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, zoals atorvastatine, lovastatine en simvastatine;
- triazolam en oraal midazolam;
- moederkoornalkaloïden zoals dihydro-ergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylergometrine (methylergonovine);
- eletriptan.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van itraconazol en calciumantagonisten gezien het hogere risico op CHF. Naast de mogelijke farmacokinetische interacties via het geneesmiddelenmetaboliserende enzym CYP3A4 kunnen calciumantagonisten negatieve inotrope effecten hebben, die additief kunnen zijn met die van itraconazol.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van de volgende geneesmiddelen, en hun plasmaconcentraties, effecten en bijwerkingen moeten worden gemonitord. Bij gelijktijdige toediening met itraconazol moet hun dosering zo nodig worden verlaagd:

- orale anticoagulantia;
- hiv-proteaseremmers zoals indinavir, ritonavir en saquinavir;
- bepaalde antineoplastische middelen zoals busulfan, docetaxel, trimetrexaat en vinca-alkaloïden;
- calciumantagonisten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals dihydropyridines en verapamil;
- bepaalde immunosuppressiva: ciclosporine, rapamycine (ook bekend als sirolimus) en tacrolimus;
- bepaalde glucocorticosteroiden zoals budesonide, dexamethason, fluticason en methylprednisolon;
- digoxine (via remming van P-glycoproteïne);
- andere: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, carbamazepine, cilostazol, disopyramide, ebastine, eletriptan, fentanyl, halofantrine, midazolam iv, reboxetine, repaglinide, rifabutine.

3.2 Er werd geen interactie waargenomen tussen itraconazol en zidovudine (AZT) en fluvastatine. Inducerende effecten van itraconazol op het metabolisme van ethinylestradiol en norethisteron werden niet waargenomen.

4. Effect op de eiwitbinding

In *in vitro* studies werd aangetoond dat er geen interacties op het niveau van de plasma-eiwitbinding zijn tussen itraconazol en imipramine, propranolol, diazepam, cimetidine, indometacine, tolbutamide en sulfamethazine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Itraconazole Mylan 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 Itraconazole Mylan tijdens de 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 multipele afwijkingen. Er werd geen causaal verband aangetoond met het gebruik van Itraconazole Mylan.

Epidemiologische gegevens met betrekking tot de blootstelling aan Itraconazole Mylan gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (meestal in patiënten die een kortetermijnbehandeling 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 Itraconazole Mylan capsules 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 Itraconazole Mylan.

Borstvoeding

Itraconazole wordt in zeer kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij vrouwen die borstvoeding geven, moeten de mogelijke voordelen van Itraconazole Mylan capsules 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 werd geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden met een voertuig of bedienen van machines kunnen in sommige gevallen bijwerkingen optreden zoals duizeligheid, gezichtsstoornissen en gehoorverlies (zie rubriek 4.8). Daar moet rekening mee worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen werden gerapporteerd in klinische studies met itraconazol en/of in spontane rapporten tijdens de postmarketingsurveillance met alle vormen van itraconazol.

In klinische studies bij 2104 patiënten die met itraconazol werden behandeld wegens een dermatomycose of onychomycose, waren de frequentste bijwerkingen die in de klinische studies werden gerapporteerd van gastro-intestinale, dermatologische of hepatische oorsprong.

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen per systeemorgaanklasse. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens de incidentie, waarbij de volgende conventie in acht wordt genomen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie				
	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10000$)	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		Vorbijgaand of permanent gehoorverlies*
Hartaandoeningen					Congestief hartfalen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu	Longoedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen	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	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom,

Samenvatting van de productkenmerken

				pustulose	erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, leukocytoclastische vasculitis, fotosensitiviteit
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Myalgie, artralgie
Nier- en urine-wegaandoeningen			Pollakisurie		Urinaire incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

In geval van een overdosering moeten ondersteunende maatregelen worden genomen. Binnen één uur na ingestie kan een maagspoeling worden uitgevoerd. Actieve kool mag worden gegeven indien dat geschikt wordt geacht.

Itraconazol kan niet worden verwijderd met hemodialyse.

Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycoticum voor systemisch gebruik, triazolderivaten, ATC-code: J02AC02.

Het synthetische breed-spectrumantimycoticum Itraconazole Mylan is een triazolderivaat. *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 $\leq 0,125$; 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 $\mu\text{g/ml}$.

Itraconazole Mylan 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*, *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 doelenzym 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 Itraconazole Mylan 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 na 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 (> 700 L) 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 vergeijkbare 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 enzym 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 patiënten bij een langetermijnbehandeling 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 histologisch onderzoek van de bijnierschors een reversibele zwelling met cellulaire hypertrofie in de *zona reticularis* en *fasciculata* waargenomen welke soms gepaard ging met een verdunning van de *zona glomerulosa*.

Reversibele 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 cellulaire 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.

Reproductieve toxiciteit:

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
Sorbitansteeraat
Gehydrateerd colloïdaal silica

Capsule:

Titanium dioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (in Alu/PVC-PVDC) met 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 en 84 capsules.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Mylan bvba/sprl
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE283491

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2006
Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2020
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2020