



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Itraconazol Heumann 100 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 224,31 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Kugelförmiges, gelblich-beiges Mikrogranulat in einer beidseitig undurchsichtigen, grünen Gelatine-Hartkapsel (Nr. 0).

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Vulvovaginale Candidose
- Oropharyngeale Candidose,
- Dermatophytosen, durch Organismen verursacht, die anfällig für Itraconazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) sind, z.B. Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea manuum
- Pityriasis versicolor
- Onychomykose verursacht durch Hautpilz und/oder Hefen
- Behandlung der Histoplasmose
- Itraconazol Kapseln sind angezeigt bei folgenden systemischen Mykosen, wenn die Therapien der ersten Wahl ungeeignet erscheinen oder unwirksam sind. Dies kann aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung, der Intensität des Pathogens oder der Arzneimittel-Toxizität der Fall sein.
 - Behandlung der Kryptokokkose (einschließlich Kryptokokken-Meningitis): bei immunsupprimierten Patienten mit Kryptokokkose und allen Patienten mit Kryptokokkose des zentralen Nervensystems
 - Behandlung der Aspergillose und Candidose
 - Erhaltungstherapie zur Verhinderung eines Rezidivs einer zugrundeliegenden Pilzinfektion bei AIDS-Patienten

Itraconazol Kapseln sind auch angezeigt zur Verhinderung von Pilzinfektionen während einer verlängerten Neutropenie, wenn die Standardtherapie ungeeignet erscheint.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlungspläne bei Erwachsenen für die jeweilige Indikation sind wie folgt:

Siehe obenstehende Tabelle.

Bei Hautinfektionen, vulvovaginalen und oropharyngealen Infektionen werden optimale klinische und mykologische Effekte 1–4 Wochen nach Beendigung der Behandlung, und bei Nagelinfektionen 6–9 Monate nach Beendigung der Behandlung erreicht. Das liegt daran, dass die Elimination von Itraconazol aus der Haut, den Nägeln und den Schleimhäuten langsamer erfolgt als aus dem Plasma.

Anwendungsgebiete	Dosis	Behandlungsdauer	Anmerkungen
- Vulvovaginale Candidose	200 mg 2 x täglich	1 Tag	
- Pityriasis versicolor	200 mg 1 x täglich	7 Tage	
- Tinea corporis, Tinea cruris	100 mg 1 x täglich oder 200 mg 1 x täglich	15 Tage oder 7 Tage	
- Tinea pedis, Tinea manuum	100 mg 1 x täglich	30 Tage	
- Oropharyngeale Candidose	100 mg 1 x täglich	15 Tage	Bei AIDS-Patienten oder Patienten mit Neutropenie kann eine Dosiserhöhung auf 200 mg 1 x täglich über 15 Tage erforderlich sein, da bei diesen Patientengruppen die Absorption beeinträchtigt ist.
- Onychomykose (Zehennägel mit oder ohne Befall der Fingernägel)	200 mg 1 x täglich	3 Monate	

Die Behandlungsdauer bei systemischen Pilzinfektionen sollte vom mykologischen und klinischen Ansprechen auf die Therapie abhängig gemacht werden:

Siehe untenstehende Tabelle.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter gastrointestinaler Motilität

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Pilzinfektionen oder bei der Anwendung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit gestörter gastrointestinaler Motilität sollten die Patienten sorgfältig überwacht und gegebenenfalls ein therapeutisches Drug-Monitoring in Betracht gezogen werden, sofern verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei

denn, dass der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Itraconazol Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Itraconazol Kapseln behandelt werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die verfügbaren Daten zur oralen Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind unzulänglich. Bei der Anwendung dieses Arzneimit-

Anwendungsgebiete	Dosis ¹	Durchschn. Dauer	Anmerkungen
Aspergillose	200 mg 1 x täglich	2–5 Monate	Bei invasiver oder disseminierter Erkrankung Dosis auf 200 mg 2 x täglich erhöhen.
Candidose	100–200 mg 1 x täglich	3 Wochen – 7 Monate	
Nicht meningeale Kryptokokkose	200 mg 1 x täglich	10 Wochen	
Kryptokokken-Meningitis	200 mg 2 x täglich	2–6 Monate	Siehe Abschnitt 4.4
Histoplasmose	200 mg 1 x täglich bis 200 mg 2 x täglich	8 Monate	
Erhaltungstherapie bei AIDS	200 mg 1 x täglich		Bzgl. verminderter Absorption siehe Anmerkung unterhalb der Tabelle
Prophylaxe bei Neutropenie	200 mg 1 x täglich		

Die Behandlungsdauer sollte entsprechend des klinischen Ansprechens angepasst werden. Verminderte Absorption bei AIDS-Patienten und Patienten mit Neutropenie kann zu niedrigen Itraconazol-Blutspiegeln und Wirksamkeitsverlust führen. In diesen Fällen ist ein Blutspiegel-Monitoring, und falls nötig, eine Erhöhung der Itraconazol-Dosis auf 200 mg 2 x täglich, angezeigt.

tels in dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein. Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis kann in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Itraconazol Kapseln sind zum Einnehmen, direkt nach einer Mahlzeit, um eine maximale Resorption zu erreichen.

Die Kapseln sind im Ganzen mit etwas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Anwendung einer Reihe von CYP3A4-Substraten und Itraconazol Kapseln ist kontraindiziert. Erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneistoffe, verursacht durch die gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, können sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen erhöhen oder verlängern; dies bis zu einem Ausmaß, dass sich eine potentiell schwerwiegende Situation ereignen kann. Zum Beispiel können gesteigerte Plasmakonzentrationen einiger dieser Arzneistoffe zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Tachyarrhythmien, einschließlich des Auftretens von Torsade de pointes, führen, einer potentiell lebensbedrohlichen Arrhythmie (spezifische Beispiele sind in Abschnitt 4.5 genannt).
- Itraconazol Heumann darf nicht an Patienten verabreicht werden, die Anzeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie kongestive Herzinsuffizienz (CHF) in der Gegenwart oder ihrer Krankengeschichte aufweisen, es sei denn, es besteht die Notwendigkeit der Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerer Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Itraconazol Heumann darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (außer bei lebensbedrohlicher Indikation). Siehe Abschnitt 4.6.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itraconazol Heumann behandelt werden, sollten geeignete Verhütungsmaßnahmen angewendet werden. Die Verhütungsmaßnahmen sollten fortgesetzt werden, bis die nächste Menstruationsblutung nach der Itraconazoltherapie einsetzt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuzallergie

Bezüglich einer Kreuzallergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen keine Informationen vor. Itraconazol Heumann sollte Patienten, die auf andere

Azole allergisch reagieren, nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Kardiale Wirkungen

Eine Untersuchung an gesunden Probanden hat ergeben, dass die intravenöse Gabe von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction führte; diese Veränderungen gingen bis zur nächsten intravenösen Gabe wieder zurück. Für orale Darreichungsformen ist die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen unbekannt.

Es wurde gezeigt, dass Itraconazol negativ inotrope Effekte hat, und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol Hartkapseln in Verbindung gebracht. Da in Spontanberichten häufiger bei einer Gesamttagesdosis von 400 mg über Herzinsuffizienz berichtet wurde als bei niedrigeren Tagesdosen, ist anzunehmen, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der verabreichten Gesamttagesdosis von Itraconazol ansteigen könnte.

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit Itraconazol Heumann behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema (z. B. Gesamttagesdosen) und die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzkrankheiten wie koronare Herzkrankheit und/oder Herzklappenerkrankung, schwere Lungenerkrankungen, wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Diese Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten vorsichtig therapiert und während der Behandlung sollte auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz geachtet werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung mit Itraconazol Heumann abgebrochen werden. Calciumkanalblocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Calciumkanalblockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Calciumkanalblockern wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Nach Einnahme von Itraconazol sind sehr seltene Fälle von schwerer Hepatotoxizität einschließlich akutem Leberversagen mit letalem Ausgang aufgetreten. In den meisten Fällen von schwerer Hepatotoxizität hatten die betroffenen Patienten eine vorbestehende Lebererkrankung, wurden in systemischen Indikationen behandelt, hatten andere wesentliche Beeinträchtigungen der Gesundheit und/oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Einige Patienten wiesen keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige

dieser Fälle wurden innerhalb des ersten Behandlungsmonats, einige davon innerhalb der ersten Behandlungswoche beobachtet. Bei Patienten, die Itraconazol Heumann erhalten, sollte eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich Anzeichen und Symptome einer vermuteten Hepatitis wie Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Erschöpfung, Bauchschmerzen oder dunkel gefärbter Urin mitzuteilen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung sofort gestoppt und die Leberfunktion überprüft werden.

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzte Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Es wird empfohlen, Patienten mit Leberinsuffizienz während der Einnahme von Itraconazol sorgfältig zu überwachen. Bei der Entscheidung über einen Therapiebeginn mit anderen Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wird empfohlen, die verlängerte Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol zu beachten, die in einer klinischen Studie mit oralen Einzeldosen von Itraconazol Kapseln bei Patienten mit Zirrhose beobachtet wurde.

Bei Patienten mit erhöhten oder anomalen Leberenzymen, bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen eine hepatotoxische Lebererkrankung nach Anwendung anderer Arzneimittel aufgetreten ist, wird von einer Behandlung mit Itraconazol Kapseln dringend abgeraten, es sei denn, es liegt eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Situation vor, in welcher der erwartete Nutzen das Risiko übersteigt. Bei Patienten mit vorbestehenden auffälligen Leberfunktionswerten sowie bei Patienten, bei denen mit anderen Arzneimitteln eine hepatotoxische Reaktion aufgetreten ist, wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Erniedrigte Azidität des Magens

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol Heumann 100 mg Hartkapseln beeinträchtigt. Patienten mit einer erniedrigten Azidität des Magens, die entweder durch eine Erkrankung (z. B. Patienten mit Achlorhydrie) oder durch eine Begleitmedikation (z. B. Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen) bedingt ist, sollten Itraconazol Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, einnehmen. Die antifungale Aktivität sollte überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei pädiatrischen Patienten vor. Die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt.

Anwendung bei älteren Patienten

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten vor. Es ist angeraten, Itraconazol Kapseln bei diesen Patienten nur anzuwen-

den, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz gering sein. Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis kann in Betracht gezogen werden.

Hörverlust

Bei Patienten, welche eine Itraconazolbehandlung erhielten, wurde über vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust berichtet. In einigen dieser Fälle wurde eine Begleittherapie mit Chinidin, welches kontraindiziert ist, durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5). Der Hörverlust geht für gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung eingestellt wird, kann aber bei einigen Patienten persistieren.

Immunsupprimierte Patienten

Bei bestimmten immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen) kann die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Itraconazol Heumann herabgesetzt sein.

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird davon abgeraten, Itraconazol Heumann Hartkapseln zur Einleitung der Behandlung von Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektion einzusetzen.

AIDS-Patienten

Bei AIDS-Patienten, die aufgrund einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmose oder Kryptokokkose (mit oder ohne Meningitis) behandelt wurden und die rezidivgefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die auf die Behandlung mit Itraconazol Heumann zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol Heumann nicht einnehmen.

Kreuzresistenz

Wenn bei Systemmykosen ein Verdacht auf Fluconazol-resistente Stämme von *Candida* species besteht, kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese gegen Itraconazol empfindlich sind. Daher muss vor Beginn einer Itraconazoltherapie ein Sensitivitätstest durchgeführt werden.

Austauschbarkeit

Es wird nicht empfohlen, Itraconazol Kapseln und Itraconazol Lösung zum Einnehmen gegeneinander auszutauschen, da bei gleicher Dosierung die Arzneimittelexposition bei Einnahme der oralen Lösung größer ist als bei Einnahme der Kapseln.

Wechselwirkungspotential

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Itraconazol kann zu Änderungen der Wirksamkeit von Itraconazol und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, zu lebensbedrohlichen Effekten und/oder zum plötzlichen Tod führen. Arzneimittel, die kontraindiziert, nicht empfohlen oder zur Einnahme mit Itraconazol nur mit besonderer Vorsicht empfohlen sind, sind in Abschnitt 4.5 aufgeführt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Andere Substanzen, die entweder den gleichen metabolischen Abbaupfad nutzen oder die CYP3A4-Aktivität verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. In ähnlicher Weise kann Itraconazol die Pharmakokinetik anderer Substanzen beeinflussen, die ebenfalls diesen metabolischen Abbaupfad haben. Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor und ein P-Glykoprotein-Inhibitor. Bei Anwendung von Begleitmedikamenten wird empfohlen, Informationen über deren Abbaupfad und die mögliche Notwendigkeit einer Dosisanpassung der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol senken können

Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion (z. B. Magensäure-neutralisierende Arzneimittel wie Aluminium-Verbindungen, H₂-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmer) beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol Heumann Kapseln (siehe Abschnitt 4.4). Es wird empfohlen, diese Arzneimittel mit Vorsicht bei der gleichzeitigen Einnahme von Itraconazol-haltigen Kapseln anzuwenden:

- Bei der gleichzeitigen Behandlung mit einem Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion wird empfohlen, Itraconazol Heumann Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk (z. B. nicht-diätetisches Cola-Getränk) einzunehmen.
- Magensäure-neutralisierende Arzneimittel (z. B. Aluminiumverbindungen) sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von Itraconazol Heumann Kapseln angewendet werden.
- Bei Co-Medikation sollte die antifungale Aktivität überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit starken CYP3A4-Enzyminduktoren kann die Exposition gegenüber Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol so stark vermindern, dass die Wirksamkeit erheblich reduziert sein kann. Beispiele hierfür sind:

- Antibakterielle Substanzen: Isoniazid, Rifabutin (siehe auch unter „Arzneimittel,

deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“), Rifampicin.

- Antikonvulsiva: Carbamazepin (siehe auch unter „Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“), Phenobarbital, Phenytoin.
- Antivirale Substanzen: Efavirenz, Nevirapin.
- Pflanzliche Arzneimittel: *Hypericum perforatum* (Johanniskraut)

Daher wird die Gabe von starken CYP3A4-Enzyminduktoren mit Itraconazol nicht empfohlen. Es wird empfohlen, die Anwendung dieser Arzneimittel ab 2 Wochen vor und während der Behandlung mit Itraconazol zu vermeiden, es sei denn, die Vorteile überwiegen das Risiko der potentiell reduzierten Wirksamkeit von Itraconazol. Bei gleichzeitiger Anwendung wird empfohlen, die antimykotische Wirksamkeit zu überwachen und bei Bedarf die Dosis von Itraconazol zu erhöhen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöhen können

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen.

Beispiele hierfür sind:

- Antibakterielle Substanzen: Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin.
- Antivirale Substanzen: Ritonavir-geboostertes Darunavir, Ritonavir-geboostertes Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir (siehe auch unter „Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“) und Telaprevir.

Es wird empfohlen, diese Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol Kapseln mit Vorsicht anzuwenden.

Es wird empfohlen, Patienten, die Itraconazol gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren einnehmen müssen, engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer gesteigerten oder verlängerten pharmakologischen Wirksamkeit von Itraconazol zu überwachen und bei Bedarf die Itraconazol-Dosis zu verringern. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration von Itraconazol zu bestimmen.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können

Itraconazol und sein Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol können den Metabolismus von Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, sowie den Arzneimitteltransport durch P-Glykoprotein hemmen, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und/oder ihrer aktiven Metaboliten führen kann, wenn sie zusammen mit Itraconazol angewendet werden. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen können wahrscheinlich sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken oder verlängern. Über CYP3A4-metabolisierte Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, können bei Gabe mit Itraconazol kontraindiziert sein, da die Kombination zu ventrikulären Tachyarrhythmien führen kann, einschließlich des Auftretens von Torsade de pointes, einer potentiell tödlichen Arrhythmie.

Nach Beendigung der Behandlung sinkt die Plasmakonzentration von Itraconazol innerhalb von 7 bis 14 Tagen in Abhängigkeit von Dosis und Behandlungsdauer auf nahezu nicht nachweisbare Konzentrationen. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Patienten, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann die Plasmakonzentration sogar noch langsamer abnehmen. Dies ist bei der Einleitung der Behandlung mit Arzneimitteln von besonderer Bedeutung, deren Metabolismus durch Itraconazol beeinträchtigt wird.

Die interagierenden Arzneimittel werden folgendermaßen klassifiziert:

- „Kontraindiziert“: Das Arzneimittel darf unter keinen Umständen gleichzeitig mit Itraconazol und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Itraconazol angewendet werden.
- „Nicht empfohlen“: Es wird empfohlen, die Anwendung des Arzneimittels während und bis zu zwei Wochen nach Be-

endigung der Behandlung mit Itraconazol zu vermeiden, es sei denn, die Vorteile überwiegen die potentiell erhöhten Nebenwirkungsrisiken. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen oder Symptome für verstärkte oder verlängerte Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen. Bei Bedarf muss seine Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

- „Mit Vorsicht anwenden“: Bei gleichzeitiger Anwendung des Arzneimittels mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome für verstärkte oder verlängerte Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimit-

tels empfohlen. Bei Bedarf muss seine Dosis reduziert werden. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

Beispiele von Arzneimitteln, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können, aufgeführt nach Arzneimittelklassen sowie mit Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Itraconazol:

Siehe untenstehende Tabelle.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol gesenkt werden können

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit dem NSAR Meloxicam kann die Plasmakonzentration von Meloxicam verringern. Es wird empfohlen, Meloxicam bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol mit Vorsicht anzuwenden; dies schließt das Monitoring hinsichtlich einer Reduktion der Wirksamkeit von Meloxicam und einer An-

Arzneimittelklasse	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Mit Vorsicht anwenden
Alphablocker		Tamsulosin	
Analgetika	Levacetylmethadol (Levomethadyl), Methadon	Fentanyl	Alfentanil, Buprenorphin i. v. und sublingual, Oxycodon, Sufentanil
Antiarrhythmika	Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Chinidin		Digoxin
Antibakterielle Substanzen	Telithromycin bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung	Rifabutin ^a	Telithromycin
Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer	Dabigatran, Ticagrelor	Apixaban, Rivaroxaban	Cumarine, Cilostazol
Antikonvulsiva		Carbamazepin ^a	
Antidiabetika			Repaglinid, Saxagliptin
Anthelminthika und Antiprotozoika	Halofantrin		Praziquantel
Antihistaminika	Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Ebastin	Bilastin
Migränemittel	Mutterkornalkaloide, wie z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovine), Ergotamin, Methylergometrin (Methylergonovine)	Eletriptan	
Antineoplastische Arzneimittel	Irinotecan	Axitinib, Dabrafenib, Dasatinib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Sunitinib, Trabectedin	Bortezomib, Busulfan, Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Ixabepilone, Lapatinib, Ponatanib, Trimetrexat, Vinca-Alkaloide
Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika	Lurasidon, orale Midazolam, Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Triazolam		Alprazolam, Aripiprazol, Brotizolam, Buspiron, Haloperidol, Midazolam i. v., Perospiron, Ramelteon, Risperidon
Antivirale Substanzen		Simeprevir	Maraviroc, Indinavir ^b , Ritonavir ^b , Saquinavir
Betablocker			Nadolol
Calciumkanalblocker	Bepidil, Felodipin, Lercanidipin, Nisoldipin		Andere Dihydropyridine einschließlich Verapamil
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verschiedene Wirkstoffklassen	Aliskiren, Ivabradin, Ranolazin	Sildenafil, zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie	Bosentan, Riociguat
Diuretika	Eplerenon		
Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen	Cisaprid, Domperidon		Aprepitant
Immunsuppressiva		Ciclesonid, Everolimus, Temsirolimus	Budesonid, Ciclosporin, Dexamethason, Fluticason, Methylprednisolon, Rapamycin (auch bekannt als Sirolimus), Tacrolimus
Lipidsenkende Arzneimittel	Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen		Salmeterol	
SSRI, trizyklische und verwandte Antidepressiva			Reboxetin
Urologika	Darifenacin, Fesoterodin, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Solifenacin, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung		Fesoterodin, Imidafenacin, Oxybutynin, Sildenafil, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, Solifenacin, Tadalafil, Tolterodin
Sonstige	Colchicin, bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung	Colchicin, Conivaptan	Alitretinoin (orale Darreichungsform), Cinacalcet, Mozavaptan, Tolvaptan

^a Siehe auch unter „Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol senken können“
^b Siehe auch unter „Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol erhöhen können“

passung der Dosis, sofern notwendig, mit ein.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Itraconazol Heumann darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Fällen, in denen der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fetus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

Tierexperimentelle Studien mit Itraconazol haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Informationen zur Anwendung von Itraconazol-haltigen Hartkapseln während der Schwangerschaft vor. In Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Fälle von angeborenen Missbildungen berichtet. Dazu gehörten Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltrakts, des kardiovaskulären Systems, des Auges, der Chromosomen sowie multiple Malformationen. Ein Kausalzusammenhang mit Itraconazol-haltigen Kapseln wurde bisher nicht festgestellt.

Epidemiologische Daten von exponierten Schwangeren, die Itraconazol während der ersten drei Monate der Schwangerschaft eingenommen hatten – meistens nur für eine kurzzeitige Therapiedauer gegen vulvovaginale Candidose – zeigen im Vergleich zu den Kontrollpersonen, die keinem Teratogen ausgesetzt waren, kein erhöhtes Risiko für Missbildungen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol Heumann einnehmen, sollten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung der jeweiligen Verhütungsmethode sollte bis zur nächsten Menstruationsblutung nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol Heumann fortgesetzt werden.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr kleinen Mengen über die Muttermilch ausgeschieden. Daher

sollte der Nutzen einer Behandlung mit Itraconazol Heumann gegenüber dem Risiko des Stillens sorgfältig abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen müssen Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen oder Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die in einigen Fällen auftreten können, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Itraconazol Kapseln am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder anhand von Spontanberichten identifiziert wurden, waren Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwere allergische Reaktionen, Herzversagen/kongestive Herzinsuffizienz/Lungenödem, Pankreatitis, schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang) und schwere Hautreaktionen. Hinsichtlich Häufigkeiten und anderer beobachteter Nebenwirkungen siehe Unterabschnitt „Tabellarische Liste der Nebenwirkungen“. Für zusätzliche Informationen zu anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle stammen aus offenen und doppelblinden klinischen Studien mit Itraconazol Kapseln, in denen 8.499 Patienten gegen Dermato- oder Onychomykosen behandelt wurden, sowie aus Spontanberichten.

In der Tabelle auf Seite 6 sind alle bekannten Nebenwirkungen gemäß Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit untergliedert. Hierzu wurden folgende Definitionen herangezogen:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält weitere mit Itraconazol assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Itraconazol Lösung zum Einnehmen und Itraconazol Infusionslösung berichtet wurden, mit Ausnahme der Nebenwirkung „Entzündung an der Injektionsstelle“, die für die intravenöse Art der Anwendung spezifisch ist.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Granulozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems: Anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel, Somnolenz, Tremor

Herzerkrankungen: Herzversagen, linksventrikuläres Versagen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen: Hypertonie, Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenödem, Dysphonie, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastrointestinale Störung

Leber- und Gallenerkrankungen: Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie, Arthralgie

Nebenwirkungen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Selten</i>	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Hypersensitivität*
<i>Selten</i>	anaphylaktische Reaktion, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Selten</i>	Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>Selten</i>	Hypästhesie, Parästhesie, Dysgeusie
Augenerkrankungen	
<i>Selten</i>	Sehstörungen (einschließlich Verschwommensehen und Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Selten</i>	Tinnitus, vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*
Herzkrankungen	
<i>Selten</i>	kongestive Herzinsuffizienz*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
<i>Selten</i>	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen, Übelkeit
<i>Gelegentlich</i>	Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen
<i>Selten</i>	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	anomale Leberfunktion
<i>Selten</i>	schwere Hepatotoxizität (einschließlich einige Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang)*, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Gelegentlich</i>	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus
<i>Selten</i>	toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensibilität
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	
<i>Selten</i>	Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Gelegentlich</i>	Menstruationsstörungen
<i>Selten</i>	erektiler Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Selten</i>	Ödem
Untersuchungen	
<i>Selten</i>	erhöhte Kreatinin-Phosphokinase im Blut

* siehe Abschnitt 4.4

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: eingeschränkte Nierenfunktion, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Generalisiertes Ödem, Gesichtsoedem, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Schmerzen, Fatigue, Schüttelfrost

Untersuchungen: Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Lactat-Dehydrogenase im Blut, erhöhte Blutharnstoffwerte, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Leberenzymwerte, auffällige Harnanalyse

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Itraconazol Kapseln wurde anhand von 165 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, die an 14 klinischen Studien (4 doppelblinde, place-

bokontrollierte Studien, 9 offene Studien und 1 Studie mit einer offenen Phase gefolgt von einer doppelblinden Phase) teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten wenigstens eine Dosis Itraconazol Kapseln zur Behandlung von Pilzinfektionen und lieferten Sicherheitsdaten. Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten Kopfschmerzen (3,0%), Erbrechen (3,0%), Abdominalschmerz (2,4%), Diarrhö (2,4%), anomale Leberfunktion (1,2%), Hypotonie (1,2%), Übelkeit (1,2%) und Urtikaria (1,2%). Die Art der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie bei Erwachsenen beobachtet worden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Im Allgemeinen stimmen die unerwünschten Nebenwirkungen, über die bei einer Überdosierung berichtet wurde, mit den in dieser Itraconazol Fachinformation bereits genannten Nebenwirkungen überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Ggf. kann Aktivkohle verabreicht werden. Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotikum zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivat.
ATC Code: J02A C02

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die fungale 14 α -Demethylase und erwirkt infolge den Ergosterol-Abbau sowie die Unterbrechung der durch Pilze verursachten Membransynthese.

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Beziehung

Die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Beziehung bei Itraconazol, sowie bei Triazolinen im Allgemeinen, ist nur unzulänglich erforscht, wobei sich die Komplexität zusätzlich durch die begrenzte Erforschung der antifungalen Pharmakokinetik erhöht.

Resistenzmechanismus/en

Die Resistenz von Pilzen gegen Azole wächst offensichtlich langsam und ist häufig auf mehrere genetische Mutationen zurückzuführen. Nachweislich konnten folgende Mechanismen beobachtet werden:

- Überexpression von *ERG11*, jenem Gen, das für die Codierung der 14 α -Demethylase (das Zielenzym) verantwortlich ist.
- Punktmutationen in *ERG11*, die eine reduzierte 14 α -Demethylase-Affinität für Itraconazol zur Folge haben.
- Überexpression von Arzneimitteltransportern, die einen erhöhten Abtransport von Itraconazol aus Pilzzellen zur Folge haben (d. h. Elimination von Itraconazol aus dem Zielbereich).
- Kreuzresistenz. Kreuzresistenzen unter Zugehörigen der Arzneimittelklasse der Azole wurden bei *Candida*-Spezies beobachtet, obwohl eine Resistenz gegen eine Substanz dieser Klasse nicht zwin-

gend eine Resistenz gegen andere Azole mit sich bringt.

Grenzwerte

Mithilfe von EUCAST-Methoden wurden bislang keine Grenzwerte für Itraconazol bei Pilzinfektionen festgelegt.

Unter Anwendung von CLSI-Methoden wurden ausschließlich Grenzwerte für Itraconazol bei oberflächlichen mykotischen Infektionen durch *Candida*-Spezies festgelegt. Die CLSI-Grenzwerte betragen: empfindlich $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$, empfindlich, Dosisabhängig $0,25 - 0,5 \mu\text{g/ml}$ und resistent $\geq 1 \mu\text{g/ml}$. Interpretierende Grenzwerte sind für Fadenpilze nicht festgelegt worden.

Die Prävalenz erworbener Resistenz kann geographisch sowie bei bestimmten Spezies zeitlich variieren. Lokale Informationen über Resistenz sind wünschenswert, insbesondere im Zusammenhang mit der Behandlung von schweren Infektionen. Erforderlichenfalls sollte fachmännischer Rat eingeholt werden, wenn die lokale Resistenzprävalenz die Nützlichkeit des Wirkstoffs bei zumindest manchen Infektionsarten in Frage stellt.

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit von Pilzen auf Itraconazol hängt von der Inokulumgröße, der Inkubationstemperatur, der Wachstumsphase der Pilze sowie vom benutzten Kulturmedium ab. Aus diesen Gründen kann die Mindesthemmkonzentration von Itraconazol stark variieren. Die in der untenstehenden Tabelle aufgeführten Daten zur Empfindlichkeit basieren auf $\text{MIC}_{90} < 1 \text{ mg Itraconazol/l}$. Zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und klinischer Wirksamkeit besteht kein Zusammenhang.

Hinlänglich als empfindlich bekannte Spezies
<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> (ehem. <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>Trichosporum</i> spp.
Spezies, für welche erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³

Inhärent 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.

- 1 Diese Organismen können bei Patienten nach Rückkehr von Fernreisen außerhalb Europas angetroffen werden.
- 2 Es gibt Berichte über Itraconazol-resistente *Aspergillus fumigatus*-Stämme.
- 3 Natürliche, zwischenzeitliche Empfindlichkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die höchsten Plasmakonzentrationen wurden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. In Konsequenz einer nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei Mehrfachgabe. Im Allgemeinen werden Steady state-Konzentrationen innerhalb von rund 15 Tagen erreicht, wobei die C_{max} -Werte nach $100 \text{ mg } 1 \times/\text{Tag } 0,5 \mu\text{g/ml}$, nach $200 \text{ mg } 1 \times/\text{Tag } 1,1 \mu\text{g/ml}$ und nach $200 \text{ mg } 2 \times/\text{Tag } 2,0 \mu\text{g/ml}$ erreichen. Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol variiert im Allgemeinen zwischen 16 und 28 Stunden nach Einzelgabe und steigert sich auf 34 bis 42 Stunden bei wiederholter Gabe.

Wird die Behandlung beendet, sinken die Plasmakonzentrationen von Itraconazol innerhalb von 7 bis 14 Tagen fast bis unter die Nachweisgrenze ab, dies in Abhängigkeit von Dosierung und Dauer der Behandlung. Die mittlere Itraconazol-Plasma-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 278 ml/Min . Aufgrund eines gesättigten hepatischen Metabolismus fällt die Itraconazol-Clearance bei höherer Dosierung.

Resorption

Itraconazol wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Die höchsten Plasmakonzentrationen des Arzneimittels in unveränderter Form werden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Bei Itraconazol konnte eine absolute Bioverfügbarkeit von rund 55 % beobachtet werden. Die optimale orale Bioverfügbarkeit wird durch die Einnahme der Kapseln unmittelbar nach einer Hauptmahlzeit erzielt.

Die Resorption von Itraconazol Kapseln ist bei Patienten mit erniedrigter Azidität des Magens beeinträchtigt, z. B. bei Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen (wie z. B. H_2 -Rezeptorantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) oder bei Patienten mit Achlorhydrie verursacht durch bestimmte Erkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Resorption von Itraconazol kann bei Patienten durch Nüchtereinnahme gesteigert werden, wenn Itraconazol Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, eingenommen wer-

den. Als Itraconazol Kapseln als 200 mg Einzelgabe nüchtern mit einer nicht-diätetischen Cola nach Ranitidin-Vorbehandlung (einem H_2 -Rezeptorantagonisten) eingenommen wurden, war die Itraconazol Resorption vergleichbar mit der Resorption bei der alleinigen Einnahme von Itraconazol Kapseln (siehe Abschnitt 4.5).

Die Itraconazol Exposition ist bei der Kapselformulierung niedriger als bei der oralen Lösung, wenn die gleiche Dosierung des Arzneistoffes gegeben wird (siehe Abschnitt 4.4).

Verteilung

Itraconazol wird im Plasma größtenteils an Proteine (99,8%) gebunden, wobei Albumin die wichtigste Bindungskomponente darstellt (99,6% für den Hydroxy-Metaboliten). Es weist zudem eine ausgeprägte Lipid-Affinität auf. Im Plasma ist Itraconazol nur zu 0,2% als freie Substanz vorhanden. Itraconazol ist augenscheinlich in großen Mengen im Körper verteilt ($> 700 \text{ l}$), was auf eine großräumige Verteilung in den Geweben schließen lässt: Die gefundenen Konzentrationen in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln waren zwei- bis dreimal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen und die Aufnahme in keratinöses Gewebe, besonders in die Haut, war bis zu viermal höher. Die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind um einiges niedriger als im Plasma, aber die Wirksamkeit gegenüber Infektionen in der Zerebrospinalflüssigkeit konnte gezeigt werden.

Biotransformation

Itraconazol wird weitgehend von der Leber in eine große Vielzahl an Metaboliten metabolisiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wesentliche Enzym bei der Metabolisierung von Itraconazol ist. Der Haupt-Metabolit ist Hydroxy-Itraconazol, welcher *in-vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität wie Itraconazol besitzt. Die Talplasmakonzentrationen des Metaboliten sind ungefähr zweimal höher als die von Itraconazol.

Elimination

Itraconazol wird hauptsächlich als inaktive Metaboliten über den Urin (35%) und mit den Fäzes (54%) innerhalb einer Woche nach Gabe einer Dosis der oralen Itraconazol-haltigen Lösung ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Itraconazol und dem aktiven Metaboliten Hydroxy-Itraconazol beträgt weniger als 1% einer intravenösen Dosis. Bezogen auf eine orale, radioaktiv markierte Dosis variiert die fäkale Ausscheidung der unveränderten Substanz zwischen 3 und 18% der Dosis.

Spezielle Populationen

Beeinträchtigung der Leberfunktion
Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Es wurde eine pharmakokinetische Studie mit einer Einzeldosis von 100 mg Itraconazol (eine 100 mg Kapsel) an 6 gesunden und 12 zirrhotischen Probanden durchgeführt. Es wurde eine statistisch relevante Reduktion des durchschnittlichen C_{max} -Werts (47%) sowie eine Verdopplung der Eliminationshalbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol bei zirrhotischen Probanden im

Vergleich zu den gesunden Probanden festgestellt. Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC, war jedoch bei zirrhotischen Patienten und gesunden Probanden gleich.

Zu Langzeitanwendungen von Itraconazol bei zirrhotischen Patienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen nur begrenzt Daten vor. Eine pharmakokinetische Studie, in der eine 200-mg-Einzeldosis Itraconazol (4 Kapseln zu 50 mg) gegeben wurde, wurde bei drei Patientengruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion (Urämie: n = 7; Hämodialyse: n = 7 und kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse: n = 5) durchgeführt. Bei den urämischen Patienten mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von 13 ml/min × 1,73 m² war die Exposition, gemessen an der AUC, im Vergleich zu Patienten mit normalen Parametern geringfügig reduziert. Diese Studie zeigte keinen signifikanten Effekt der Hämodialyse oder der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse auf die Pharmakokinetik von Itraconazol (t_{max}, C_{max} und AUC_{0-8h}). Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven zeigten in allen drei Gruppen eine große interindividuelle Variabilität.

Nach einer intravenösen Einzeldosis waren die durchschnittlichen terminalen Halbwertszeiten von Itraconazol bei Patienten mit leichter (in dieser Studie definiert als CrCl 50–79 ml/min), mäßiger (in dieser Studie definiert als CrCl 20–49 ml/min) und schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (in dieser Studie definiert als CrCl < 20 ml/min) vergleichbar mit jenen von gesunden Probanden (mittlerer Bereich von 42–49 Stunden versus 48 Stunden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. gesunden Probanden). Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC war bei Patienten mit mäßiger und schwerer eingeschränkter Nierenfunktion um ungefähr 30 % bzw. 40 % vermindert verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Es sind keine Daten bezüglich einer Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar. Eine Dialyse hat keine Auswirkung auf die Halbwertszeit oder die Clearance von Itraconazol oder Hydroxy-Itraconazol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzt Daten vor. Klinische pharmakokinetische Studien mit Kindern und Jugendlichen zwischen 5 Monaten und 17 Jahren wurden mit Itraconazol Kapseln, oraler Lösung und intravenöser Formulierung durchgeführt. Die individuelle Dosierung der Kapsel und der oralen Lösung variiert zwischen 1,5 und 12,5 mg/kg KG/Tag, einmal oder zweimal täglich angewendet. Die intravenöse Formulierung wurde entweder als 2,5 mg/kg KG Einzelinfusion oder als 2,5 mg/kg KG Infusion, einmal oder zweimal täglich ange-

wendet. Bei gleicher täglicher Dosis waren bei zweimal täglicher Dosierung verglichen mit einmal täglicher Dosierung die Spitzen- und Talkonzentrationen mit denen der Erwachsenen bei einmal täglicher Dosierung vergleichbar. Es wurde keine signifikante Altersabhängigkeit für die Itraconazol AUC sowie die gesamte Körperclearance beobachtet, wohingegen schwache Assoziation zwischen Alter und Itraconazol Verteilungsvolumen, C_{max} und terminale Eliminationsrate bemerkt wurden. Die apparente Itraconazol Clearance und das Verteilungsvolumen scheinen vom Körpergewicht abhängig zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten über Itraconazol deuten auf keine Anzeichen von Genotoxizität, primäre Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hin. In hohen Dosen wurden Auswirkungen auf die Nebennierenrinde, die Leber sowie das mononukleare Phagozytensystem beobachtet, die jedoch wenig Relevanz für die beabsichtigte klinische Anwendung zu haben scheinen. Es wurde festgestellt, dass Itraconazol in hohen Dosierungen bei Ratten und Mäusen einen dosisbezogenen Anstieg der maternalen Toxizität, der Embryotoxizität sowie der Teratogenität verursacht. Bei Jungtieren wurde nach Langzeitverabreichung von Itraconazol eine globale Verringerung der Knochenmineraldichte beobachtet sowie bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenscheiben, eine Ausdünnung der Zona Compacta der langen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Zucker-Stärke-Pellets
Poloxamer
Hypromellose 6 cP

Kapselhülle (beidseitig)
Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Chinolingelb (E 104)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminiumblister
Packungen mit 4, 6, 7, 14, 15, 16, 18, 28, 30, 32 oder 60 Hartkapseln.

Klinikpackungen mit 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

76776.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Mai 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. Mai 2012

10. Stand der Information

05/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt