

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Itraconazol STADA® 100 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil:

1 Hartkapsel enthält 179 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt. 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Rote opake Hartkapsel (Größe 0).

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Itraconazol ist indiziert für die Behandlung der folgenden Pilzinfektionen, wenn angenommen wird, dass diese darauf ansprechen:

- Vulvovaginal-Candidose
- Orale Candidose
- Pityriasis versicolor
- Dermatomykosen, Onychomykosen (durch Dermatophyten und Hefen verursacht).

Dabei sind die offiziellen Leitlinien zur geeigneten Anwendung von Antimykotika zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Itraconazol-Hartkapseln sind zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sollten unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten unzerkaut als Ganzes eingenommen werden.

Erwachsene

Vulvovaginal-Candidose

Für 1 Tag morgens 200 mg und abends 200 mg.

Orale Candidose

Über 2 Wochen 1-mal täglich 100 mg.

Pityriasis versicolor

Über 1 Woche 1-mal täglich 200 mg.

Tinea corporis/cruris

Über 2 Wochen 1-mal täglich 100 mg.

Tinea pedis/manus

Über 4 Wochen 2-mal täglich 100 mg.

Onychomykosen

a) als Intervalltherapie:

Zehennägel mit oder ohne infizierte Fingernägel

Über 7 Tage 2-mal täglich 200 mg, gefolgt von einer 3-wöchigen behandlungsfreien Phase, insgesamt 3-mal.

Fingernägel

Über 7 Tage 2-mal täglich 200 mg, gefolgt von einer 3-wöchigen behandlungsfreien Phase, insgesamt 2-mal.

b) oder:

Über 3 Monate 1-mal täglich 200 mg.

Bei Hautinfektionen wird die optimale klinische Wirkung 1–4 Wochen nach Beendigung der Behandlung und bei Nagelinfek-

tionen 6–9 Monate nach Beendigung der Behandlung erzielt. Grund dafür ist die langsamere Elimination von Itraconazol aus Haut und Nägeln im Vergleich zum Plasma.

Kinder und Jugendliche

Da zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Itraconazol nur begrenzt klinische Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

Prophylaxe von Pilzinfektionen: Daten zur Wirksamkeit bei Kindern mit Neutropenie liegen nicht vor. Daten zur Sicherheit sind begrenzt und liegen für die orale Lösung bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG täglich, aufgeteilt auf zwei Einnahmen, vor (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Die Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten kann aufgrund nicht ausreichender Daten zu Itraconazol bei älteren Patienten nicht empfohlen werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das Risiko.

Eingeschränkte Leberfunktion

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Zirrhose wurde eine geringfügige Abnahme der oralen Bioverfügbarkeit beobachtet, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Die terminale Halbwertszeit war signifikant verlängert. Falls erforderlich sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Möglicherweise ist eine Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz niedriger ausfallen. Eine Dosisanpassung kann in Betracht gezogen werden. Möglicherweise ist eine Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich. Itraconazol ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 4.4).

Verminderte Azidität des Magens

Die Resorption von Itraconazol wird durch eine verminderte Azidität des Magens beeinträchtigt. Zu Informationen zu Patienten mit Achlorhydrie und Patienten, die eine Therapie mit Säuresekretionshemmern oder säureneutralisierenden Arzneimitteln erhalten, siehe Abschnitt 4.4.

Bei Patienten mit AIDS und solchen mit Neutropenie kann eine verminderte Resorption zu niedrigen Itraconazol-Blutspiegeln und mangelnder Wirksamkeit führen. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Blutspiegel und, falls erforderlich, eine Anhebung der Itraconazol-Dosis auf 2-mal täglich 200 mg angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Itraconazol oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- die gleichzeitige Einnahme von Itraconazol mit folgenden Substanzen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):
 - über CYP3A4 metabolisierte Wirkstoffe, die das QT-Intervall verlängern können, z.B. Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin,

Sertindol und Terfenadin. Die gleichzeitige Einnahme kann erhöhte Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe bewirken, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit und seltenem Auftreten von Torsades de pointes führen können

- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
- Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylethylergometrin (Methylethylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin
- Itraconazol darf bei Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerer Infektionen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4)
- Itraconazol darf während der Schwangerschaft (außer in lebensbedrohlichen Situationen) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Itraconazol empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Eine wirksame Schwangerschaftsverhütung sollte bis zur nächsten Menstruation nach Beendigung der Itraconazol-Behandlung fortgeführt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuzallergie

Es liegen keine Informationen zu einer Kreuz-Überempfindlichkeit zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika vor. Bei der Verordnung von Itraconazol an Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Azole ist Vorsicht geboten.

Kardiale Wirkungen

In einer Studie zu intravenösem Itraconazol an gesunden Probanden wurde eine vorübergehende asymptotische Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet; 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 eine negativ inotrope Wirkung hat und Itraconazol wurde mit Berichten über Herzinsuffizienz in Zusammenhang gebracht. Da in Spontanberichten häufiger bei einer Gesamttagesdosis von 400 mg über Herzinsuffizienz berichtet wurde als bei niedrigeren Gesamttagesdosen, ist anzunehmen, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der verabreichten Gesamttagesdosis von Itraconazol ansteigen könnte.

Itraconazol sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und solchen mit einer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko. Bei der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung sollten Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema (z.B. Gesamttagesdosis) und individuelle Risikofaktoren für eine Herzin-

suffizienz berücksichtigt werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen und Herzklappenerkrankungen, schwere Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung vorsichtig erfolgen und die Patienten sollten über die Symptome einer Herzinsuffizienz aufgeklärt und unter der Behandlung auf Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden. Sollte es unter der Behandlung zu derartigen Symptomen kommen, sollte Itraconazol abgesetzt werden.

Calciumkanal-Blocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Calciumkanal-Blockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Calciumkanal-Blockern wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatische Wirkungen

In sehr seltenen Fällen kam es unter der Anwendung von Itraconazol zu einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, darunter einige Fälle eines tödlich verlaufenden akuten Leberversagens. Die meisten dieser Fälle betrafen Patienten, die eine vorbestehende Lebererkrankung aufwiesen, in einer systemischen Indikation behandelt wurden, relevante andere Erkrankungen hatten und/oder andere hepatotoxische Arzneimittel einnahmen. Einige Patienten wiesen keine ersichtlichen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige dieser Fälle wurden im ersten Behandlungsmonat beobachtet, manche davon in der ersten Woche. Bei Patienten, die Itraconazol erhalten, ist eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen. Die Patienten sollten darüber unterrichtet werden, Symptome, die auf eine Hepatitis hinweisen, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, abdominale Schmerzen und Dunkelfärbung des Urins, sofort ihrem Arzt mitzuteilen. In diesen Fällen sollte die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden und eine Kontrolle der Leberfunktion erfolgen. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymen oder aktiver Lebererkrankung und bei solchen, bei denen es unter anderen Arzneimitteln zu einer Lebertoxizität gekommen ist, sollte auf eine Behandlung verzichtet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko einer Leberschädigung. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Leberenzyme erforderlich.

Verminderte Azidität des Magens

Die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol STADA® Hartkapseln wird durch eine verminderte Azidität des Magens beeinträchtigt. Bei Patienten, die auch säureneutralisierende Arzneimittel (z.B. Aluminiumhydroxid) erhalten, sollten diese frühestens zwei Stunden nach Einnahme der Itraconazol-Hartkapseln angewendet werden. Bei Patienten mit Achlorhydrie wie bestimmten Patienten mit AIDS und bei Patienten, die eine Behandlung mit Säuresekretionshemmern (z.B. H₂-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer) erhalten, ist es ratsam, die

Itraconazol STADA® Hartkapseln zusammen mit einem Kohlensäure-haltigen Getränk (z.B. Cola) einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei pädiatrischen Patienten vor. Itraconazol STADA® sollte bei pädiatrischen Patienten nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten vor. Itraconazol STADA® sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Itraconazol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nur begrenzte Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Zirrhose ist die terminale Halbwertszeit verlängert und die Bioverfügbarkeit erniedrigt. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur begrenzte Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden. Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol kann bei manchen niereninsuffizienten Patienten geringer sein. Eine Dosisanpassung kann in Erwägung gezogen werden.

Hörverlust

Über vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust wurde bei Patienten unter Itraconazol-Behandlung berichtet. In einigen dieser Fälle wurde eine gleichzeitige Behandlung mit Chinidin durchgeführt, was kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung beendet wird, kann aber bei einigen Patienten bestehen bleiben.

Immunsupprimierte Patienten

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Itraconazol kann bei einigen immungeschwächten Patienten (z.B. bei Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen) verringert sein.

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird nicht empfohlen, Itraconazol STADA® 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 als rezidivgefährdet

betrachtet werden, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Neuropathie

Sollte es zu einer Neuropathie kommen, die gegebenenfalls auf Itraconazol zurückzuführen ist, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Kreuzresistenz

Wenn bei systemischen Candidosen der Verdacht besteht, dass sie durch Fluconazol-resistente *Candida*-Spezies hervorgerufen sind, kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese Itraconazol-empfindlich sind, daher ist vor Beginn einer Itraconazol-Therapie ein Sensitivitätstest durchzuführen.

Wechselwirkungspotenzial

Unter Behandlung mit Itraconazol besteht die Möglichkeit klinisch bedeutender Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

Itraconazol sollte nicht innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CYP3A4-induzierenden Substanzen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]) angewendet werden. Die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit diesen Substanzen kann zu subtherapeutischen Itraconazol-Plasmaspiegeln und damit zu einem Therapieversagen führen.

Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels

Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Resorption von Itraconazol beeinflussen

Arzneimittel zur Senkung des Magensäuregehaltes beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol STADA® Hartkapseln (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die den Metabolismus von Itraconazol beeinflussen

Itraconazol wird überwiegend über CYP3A4 metabolisiert.

Es wurden Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, durchgeführt. Da die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-itraconazol in diesen Studien in solch einem Maße reduziert wurde, dass dies zu einer deutlichen Wirksamkeitseinbuße führen kann, wird die Kombination von Itraconazol mit diesen starken Enzyminduktoren nicht empfohlen.

Für andere Enzyminduktoren wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid liegen keine formalen Studiendaten vor, es sind aber ähnliche Wechselwirkungen zu erwarten. Außerdem sollte auch nach Beendigung einer Behandlung mit einem Arzneimittel, das CYP3A4 induziert, über 2 Wochen kein Itraconazol verabreicht werden.

Starke Hemmer dieses Enzyms wie Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Sildenafil, Tadalafil, bestimmte antineoplastische Substanzen,

Sirolimus, Clarithromycin und Erythromycin können die Bioverfügbarkeit von Itraconazol steigern.

Wirkung von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Itraconazol kann die Verstoffwechslung von Arzneimitteln, die über Enzyme der Cytochrom-3A-Familie abgebaut werden, hemmen. Daraus kann sich für diese Mittel eine stärkere und/oder verlängerte Wirkung, einschließlich der Nebenwirkungen, ergeben. Im Falle einer Begleitmedikation ist bezüglich der Verstoffwechslung dieses Arzneimittels die entsprechende Fachinformation heranzuziehen.

Abhängig von der Dosierung und Behandlungsdauer fallen nach Behandlungsende die Itraconazol-Plasmakonzentrationen allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Dies sollte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung von Itraconazol auf Begleitmedikamente berücksichtigt werden.

Beispiele sind:

Folgende Arzneimittel sind in Kombination mit Itraconazol kontraindiziert:

- Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin, da die gleichzeitige Anwendung zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Substrate und somit zu Verlängerungen des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu Torsades de pointes führen kann
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktasehemmer wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin
- Triazolam, oral verabreichtes Midazolam
- Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylethylergometrin (Methylethylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol und Calciumkanal-Blockern ist wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz Vorsicht geboten. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung des Arzneimittel-metabolisierenden Enzyms CYP3A4 können Calciumkanal-Blocker negative inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können.

Folgende Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet und ihre Plasmaspiegel, Wirkungen oder Nebenwirkungen überwacht werden. Gegebenenfalls sollte ihre Dosierung bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol reduziert werden:

- Orale Antikoagulanzen
Itraconazol kann die Wirkungen von Warfarin verstärken. Bei Einsatz der Kombination wird empfohlen, die Prothrombinzeit zu überwachen
- HIV-Proteaseinhibitoren wie Indinavir, Ritonavir, Saquinavir
Da HIV-Proteaseinhibitoren überwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, werden bei gemeinsamer Anwendung erhöhte Plasmakonzentrationen erwartet.
- Bestimmte antineoplastische Substanzen wie Busulfan, Docetaxel, Trimetrexat und Vinkaalkaloide

Itraconazol kann den Metabolismus dieser Arzneimittel hemmen. Bei gemeinsamer Anwendung fiel die Clearance von Busulfan um 20% reduziert aus

- Über CYP3A4 metabolisierte Calciumantagonisten wie Dihydropyridine und Verapamil
- Bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Rapamycin (auch bekannt als Sirolimus) und Tacrolimus
Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel anheben. Dadurch kann es möglicherweise zu Nebenwirkungen kommen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Itraconazol müssen die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus überwacht werden
- Bestimmte Glukokortikoide wie Budesonid, Dexamethason (Itraconazol reduziert die Clearance von intravenös verabreichtem Dexamethason um 68%), Fluticason und Methylprednisolon (Itraconazol hemmt den Metabolismus von Methylprednisolon. Es wurden eine Zunahme der Exposition um das 4-fache und eine Verlängerung der Halbwertszeit um das Doppelte beobachtet. Bei ausbleibender Dosisanpassung besteht, insbesondere bei langfristiger Anwendung, das Risiko für Steroid-Nebenwirkungen)
- Digoxin (über P-Glykoprotein-Hemmung)
Itraconazol scheint P-gp zu hemmen. Die gemeinsame Verabreichung von Digoxin und Itraconazol führte zu erhöhten Digoxin-Plasmakonzentrationen und Symptomen einer Digoxin-Toxizität. Es liegt nahe, dass die Digoxin-Clearance in den Harn abnimmt, da Itraconazol die Wirkung von P-Glykoprotein hemmen kann, das Digoxin aus den Tubuluszellen der Nieren in den Urin transportiert. Während einer gemeinsamen Verabreichung mit Itraconazol müssen die Digoxin-Plasmaspiegel engmaschig überwacht werden
- Substanzen zur Behandlung von Erektionsstörungen wie Sildenafil und Tadalafil
Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel steigern. Dadurch kann es möglicherweise zu Nebenwirkungen kommen
- Alprazolam
Die gemeinsame Verabreichung von Itraconazol und Alprazolam führte zu einer Hemmung der Alprazolam-Clearance um 60%. Erhöhte Plasmakonzentrationen könnten zu einer Verstärkung und Verlängerung der hypnotischen und sedativen Wirkungen führen
- Buspiron
Die gemeinsame Verabreichung von Itraconazol und Buspiron (einmalige orale Verabreichung) führen zu einem signifikanten Anstieg (19-fach) der Bioverfügbarkeit. Wenn eine gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Buspiron erforderlich ist, muss eine Dosisanpassung erfolgen
- Andere: Alfentanil, Brotizolam, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Fentanyl, Halofantrin, intravenöses Midazolam, Reboxetin, Repaglinid, Rifabutin
Die Bedeutung des Konzentrationsanstiegs und die klinische Relevanz dieser Änderungen bei gemeinsamer Anwen-

dung mit Itraconazol muss noch untersucht werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und Zidovudin (AZT) oder Fluvastatin beobachtet. Es wurden keine enzyminduzierenden Effekte von Itraconazol auf die Metabolisierung von Ethinylestradiol und Norethisteron beobachtet.

Einfluss auf die Plasmaproteinbindung

In-vitro-Untersuchungen zeigten keine Wechselwirkungen bzgl. der Plasmaproteinbindung zwischen Itraconazol und Imipramin, Propranolol, Diazepam, Cimetidin, Indometacin, Tolbutamid und Sulfamethazin

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf Itraconazol nicht angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen, in denen der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko einer Schädigung des Fetus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

In tierexperimentellen Studien zeigte Itraconazol eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Anwendung von Itraconazol während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. In Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Fälle von angeborenen Missbildungen berichtet. Dazu gehörten Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des kardiovaskulären Systems und des Auges sowie chromosomale und multiple Missbildungen. Ein kausaler Zusammenhang mit Itraconazol wurde bisher nicht nachgewiesen werden.

Epidemiologische Daten hinsichtlich einer Itraconazol-Exposition während des ersten Schwangerschaftstrimesters – größtenteils von Patientinnen, die kurzzeitig wegen einer Vulvovaginalcandidose behandelt wurden – zeigten gegenüber einer Kontrollgruppe, die keine bekannten Teratogene erhielt, kein erhöhtes Risiko für Missbildungen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Itraconazol empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Eine wirksame Schwangerschaftsverhütung sollte bis zur nächsten Menstruation nach Beendigung der Itraconazol-Behandlung fortgeführt werden.

Stillzeit

Itraconazol wird nur in sehr geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte der zu erwartende Nutzen einer Behandlung mit Itraconazol gegen das potenzielle 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 den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen sollte die Möglichkeit von Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die in manchen Fällen auftreten können, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Itraconazol-Hartkapseln und/oder spontan nach Markteinführung bei allen Darreichungsformen berichtet.

Bei etwa 9% der Patienten sind unter einer Itraconazol-Therapie Nebenwirkungen zu erwarten. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war insbesondere bei Patienten, die eine längerfristige (etwa 1 Monat) kontinuierliche Therapie erhalten, höher (etwa 15%).

In klinischen Studien mit 2104 Patienten, die wegen Haut- oder Nagelmykosen mit Itraconazol behandelt wurden, betrafen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen den Magen-Darm-Trakt, die Haut und die Leber.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit des Auftretens angeordnet, dabei werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie.

Nicht bekannt: Neutropenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen*.

Nicht bekannt: Anaphylaktische, anaphylaktoide und allergische Reaktionen, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypokaliämie, Hypertriglyceridämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel.

Selten: Hypästhesie.

Nicht bekannt: Periphere Neuropathie*.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen.

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen, Diplopie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Nicht bekannt: Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*.

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Herzinsuffizienz*.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Lungenödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominelle Schmerzen, Übelkeit
Gelegentlich: Störung des Geschmacksempfindens, Blähungen, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhö und Obstipation.
Selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hyperbilirubinämie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht.

Selten: Reversible Anstiege der Leberenzymen.

Nicht bekannt: Tödlich verlaufendes akutes Leberversagen*, schwerwiegende Hepato-toxizität*, Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag.

Gelegentlich: Urtikaria, Alopezie, Pruritus.

Nicht bekannt: Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensibilität.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Pollakisurie.

Nicht bekannt: Harninkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Menstruationsstörungen.

Nicht bekannt: Erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme.

Selten: Fieber.

* Siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit von oralem Itraconazol wurde mit Itraconazol Lösung zum Einnehmen anhand von 250 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren, die an fünf offenen klinischen Studien teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten wenigstens eine Dosis Itraconazol Lösung zum Einnehmen zur Prophylaxe von Pilzinfektionen oder zur Behandlung oraler Candidosen oder systemischer Pilzinfektionen und lieferten die Sicherheitsdaten.

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien, waren die sehr häufig berichteten Nebenwirkungen Erbrechen (36,0%), Fieber (30,8%), Diarrhö (28,4%), Schleimhautentzündung (23,2%), Hautausschlag (22,8%), Bauchschmerzen (17,2%), Übelkeit (15,6%), Hypertonus (14,0%) und Husten (11,2%). Die Natur der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden, 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

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung stehen bisher keine Daten zur Verfügung.

Es können Übelkeit, abdominelle Schmerzen, Schwindel, Kopfschmerzen und andere beschriebene unerwünschte Ereignisse auftreten und verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. In der ersten Stunde nach der Einnahme kann eine Magenspülung vorgenommen werden. Sofern geeignet, kann Aktivkohle verabreicht werden.

Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate

ATC-Code: J02A C02

In-vitro-Studien zeigten, dass Itraconazol die Ergosterol-Synthese in Pilzzellen reduziert. Ergosterol ist ein lebenswichtiger Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Eine Reduktion seiner Synthese hat letztendlich eine antimykotische Wirkung.

Itraconazol ist ein substituiertes Triazol-Antimykotikum und bei Infektionen wirksam, die durch Dermatophyten (*Trichophyton* spp., *Microsporium* spp., *Epidermophyton floccosum*), Hefen (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., einschließlich *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* sowie unterschiedliche andere Pilze und Hefen hervorgerufen sind.

Candida glabrata, *Candida tropicalis* und Fluconazol-resistente *Candida*-spp.-Isolate zeigen häufig eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol. Itraconazol ist gegen *Zygomycetes* (d.h. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp. *Mucor* spp. und *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. und *Scopulariopsis* spp. unwirksam.

Kinder und Jugendliche

Die Verträglichkeit und Sicherheit von Itraconazol wurde mit der Lösung zum Einnehmen zur Prophylaxe von Pilzinfektionen an 103 neutropenischen pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 14 Jahren (median 5 Jahre) in einer offenen unkontrollierten Phase-III-Studie untersucht. Die meisten Patienten (78%) waren wegen hämatologischer Malignitäten einer allogenen Knochenmark-Transplantation unterzogen worden. Alle Patienten erhielten 5 mg/kg Itraconazol pro Tag als einfache oder geteilte Dosis in Form der Lösung zum Einnehmen. Aufgrund des Studiendesigns konnte bezüglich der Wirksamkeit keine formale Schlussfolgerung abgeleitet werden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, bei denen ein definitiver oder möglicher Zusammenhang mit Itraconazol gesehen wurde, waren Übelkeit, anomale Leberfunktion und Bauchschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol ist am höchsten, wenn die Hartkapseln unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach oraler Anwendung innerhalb von 3–4 Stunden erreicht. Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch und weist eine terminale Halbwertszeit von 1,0–1,5 Tagen aus. Unter chronischer Anwendung wird nach 1–2 Wochen ein *Steady State* erreicht. Die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Itraconazol betragen 3–4 Stunden nach der Anwendung 0,4 Mikrogramm/ml (100 mg pro Tag), 1,1 Mikrogramm/ml (200 mg pro Tag) und 2,0 Mikrogramm/ml (zweimal täglich 200 mg). Die Resorption ist Magen-pH-abhängig, wobei es mit steigendem pH-Wert zu einer geringeren Resorption kommt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Itraconazol beträgt 99,8%. Die Itraconazol-Konzentration im Vollblut beträgt 60% der Konzentration im Plasma. Die Aufnahme in Keratin-haltige Gewebe, insbesondere in die Haut, ist bis zu 4-mal höher als die Aufnahme in das Plasma und die Elimination von Itraconazol steht in Beziehung zur epidermalen Regeneration. Im Gegensatz zu den Plasmakonzentrationen, die nach Absetzen der Therapie innerhalb von 7 Tagen Werte unterhalb der Nachweisgrenze erreichen, sind in der Haut nach Absetzen einer 4-wöchigen Therapie noch über 2–4 Wochen therapeutische Konzentrationen gegeben. In den Nägeln lässt sich bereits eine Woche nach Therapiebeginn ein Itraconazol-Gehalt nachweisen, der nach Beendigung einer 3-monatigen Behandlung über mindestens 6 Monate erhalten bleibt. Itraconazol ist auch im Talg und in geringem Maße im Schweiß nachweisbar.

Im Vaginalgewebe sind nach Beendigung einer 3-tägigen Therapie mit 200 mg pro Tag über 2 Tage und nach Beendigung einer 1-tägigen Therapie mit morgens und abends 200 mg über 3 Tage therapeutische Spiegel nachweisbar.

Metabolismus

Itraconazol wird in der Leber vorwiegend über das CYP3A4-Isoenzym umfangreich zu einer großen Zahl von Metaboliten verstoffwechselt. Einer der Metaboliten ist Hydroxy-itraconazol, das *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Wirksamkeit aufweist wie Itraconazol. Die über Bioassays bestimmten Antimykotika-Spiegel betragen etwa das 3-fache der mittels HPLC bestimmten Itraconazol-Spiegel.

Elimination

Die Elimination von Itraconazol im Stuhl macht zwischen 3 und 18% der Dosis und die renale Elimination weniger als 0,03% der Dosis aus. Etwa 35% der Dosis werden innerhalb von einer Woche in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden.

Bestimmte Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Itraconazol-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit Niereninsuffizienz im subtherapeutischen Bereich liegen (siehe Abschnitt 4.2). Itraconazol ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion: Itraconazol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Die terminale Halbwertszeit war jedoch signifikant verlängert (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche: An neutropenischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren wurden zwei pharmakokinetische Studien, in denen die 5 mg/kg Itraconazol als Lösung zum Einnehmen einmal oder zweimal täglich verabreicht wurde, durchgeführt. Die Itraconazol-Exposition war bei älteren Kindern und Jugendlichen (6 bis 14 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Kindern etwas höher. Bei allen Kindern und Jugendlichen wurden effektive Itraconazol-Plasmakonzentrationen innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht und während der Behandlung aufrechterhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien wurden nach wiederholter Verabreichung die folgenden Organe als wichtigste Zielorgane identifiziert: Nebennierenrinde, Leber, mononukleäres Phagozytensystem und Störungen des Lipidmetabolismus, die sich als in unterschiedlichen Organen auftretende Xanthomzellen manifestieren.

Es gibt keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Itraconazol.

In präklinischen Studien an männlichen Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Weichteilsarkomen, die auf die Zunahme nicht-neoplastischer, chronischer Entzündungsreaktionen des Bindegewebes als Folge erhöhter Cholesterinspiegel und einer Cholesterinose im Bindegewebe zurückgeführt wurde.

Es gibt keine Hinweise auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität unter einer Itraconazol-Therapie. Es wurde gezeigt, dass Itraconazol bei Ratten und Mäusen in hohen Dosen eine dosisabhängige Zunahme der mütterlichen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursacht. Bei Ratten bestand die Teratogenität in Skelettdefekten und bei Mäusen in Enzephalozelen und Makroglossie.

Bei Junghunden wurde nach chronischer Itraconazol-Verabreichung eine allgemein niedrigere Knochenmineraldichte beobachtet.

In drei Toxikologie-Studien an Ratten induzierte Itraconazol Knochendefekte. Dazu gehörten eine verminderte Aktivität der Knochenplatte, eine Verdünnung der Compacta der großen Knochen und eine vermehrte Knochenbrüchigkeit.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselinhalt: Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Sorbitanstearat, Zucker-Stärke-Pellets (aus Sucrose und Maisstärke).
Kapselhülle: Oberteil/Unterteil: Gelatine, Eisen (III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
Originalpackung mit 15 und 30 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

62635.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26.10.2005/1.3.2010

10. Stand der Information

Oktober 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin