1. Bezeichnung des Arzneimittels

Itraconazol STADA® 100 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Hartkapsel enthält 179 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 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 und Art der Anwendung

Dosierung

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

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
Die Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Patienten mit Leberinsuffizienz
Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz
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 und große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung
Itraconazol STADA® 100 mg Hartkapseln sind zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Itraconazol STADA® darf bei Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie kongestiver Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerer Infektionen nicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Itraconazol STADA® darf während der Schwangerschaft ausschließlich bei lebensbedrohlichen Indikationen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itraconazol STADA® behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft durch geeignete kontrazeptive Maßnahmen verhindert werden. Eine effektive Kontrazeption sollte bis zur ersten Menstruation nach Behandlungsende fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung einer Reihe von CYP3A4-Substraten und Itraconazol STADA® ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Diese beinhalten.

Siehe Tabelle auf Seite 2

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Kreuzallergie
Bezüglich einer Kreuzallergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen keine Informationen vor. Itraconazol STADA® sollte bei Patienten, die auf andere Azole allergisch reagieren, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Kardiale Wirkungen
Eine Untersuchung an gesunden Probanden hat ergeben, dass die intravenöse Gabe von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Reduktion der linksventrikulären Auswurffraktion 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 kongestive Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol 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 kongestiver Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit Itraconazol STADA® behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie Schweregrad der Erkrankung, Dosierung und Dauer der Behandlung (z.B. Gesamttagesdosen) sowie die individuellen Risikofaktoren für eine kongestive Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen 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

Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z.B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)		
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol		
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin		
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastika		
Irinotecan		
Antithrombotika		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)		
Kardiovaskuläres System (Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Antihypertensiva; Beta-Blocker; Calciumkanalblocker; Herztherapeutika; Diuretika)		
Aliskiren	Dronedaron	Nisoldipin
Bepridil	Eplerenon	Chinidin
Disopyramid	Ivabradin	Ranolazin
Dofetilid	Lercanidipin	Sildenafil (pulmonale Hypertonie)
Arzneimittel bei gastrointestinalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit; Laxanzien; Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Arzneimittel zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z.B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapin	Triazolam
Urologika		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz)
Dapoxetin	Fesoterodin (bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz)	Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren)
Sonstige Arzneimittel und Substanzen		
Colchicin (bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz)	Eliglustat (bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, bei intermediären oder extensiven CYP2D6-Metabolisierern, die einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor anwenden)	

und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten vorsichtig therapiert und während der Behandlung sollte auf Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz geachtet werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung mit Itraconazol STADA® abgebrochen werden.

Calciumkanalblocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Zusätzlich kann Itraconazol die Metabolisierung von Calciumkanalblockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Calciumkanalblockern wegen des erhöhten Risikos für kongestive Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Unter der Anwendung von Itraconazol sind sehr selten Fälle von schwerer Hepatotoxizität einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang aufgetreten. Einige dieser Fälle traten bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung auf. Einige dieser Fälle wurden innerhalb des ersten Behandlungsmonats, einige davon innerhalb der ersten Behandlungswoche beobachtet. Bei Patienten, die Itraconazol STADA® 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. 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.

Erniedrigte Azidität des Magens

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol STADA® 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 STADA® 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

Klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Die Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Itraconazol nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Itraconazol behandelt werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen 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.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzt 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 wer-

den, wird empfohlen, die verlängerte Eliminationshalbwertzeit 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 auffälligen Leberenzymwerten oder aktiver Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen es mit anderen Arzneimitteln zu einer hepatotoxischen Reaktion gekommen ist, wird von einer Behandlung mit Itraconazol 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).

Patienten mit Niereninsuffizienz
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. Große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit 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 Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht für gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung beendet 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 herabgesetzt 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
Bei Auftreten einer Neuropathie, die auf die Behandlung mit Itraconazol zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

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

Wechselwirkungspotenzial
Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Itraconazol kann zu Änderungen der Wirksamkeit oder Sicherheit von Itraconazol und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Zum Beispiel kann die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit CYP3A4-induzierenden Wirkstoffen zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Itraconazol und damit zu Therapieversagen führen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit einigen Substraten von CYP3A4 zum Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel sowie zu schwerwiegenden und/oder potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen, wie z.B. zu QT-Verlängerung und ventrikulären Tachyarrhythmien einschließlich des Auftretens von *Torsade de pointes*, einer potenziell tödlichen Arrhythmie. Weitere Informationen hinsichtlich schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, die bei erhöhter Plasmakonzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels auftreten können, sollten der Fachinformation des entsprechenden Arzneimittels entnommen werden. Für Hinweise, die die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln betreffen, die in Kombination mit Itraconazol kontraindiziert, nicht empfohlen oder mit Vorsicht anzuwenden sind, siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

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

Frauen im gebärfähigen Alter
Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itraconazol STADA® behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft durch geeignete kontrazeptive Maßnahmen verhindert werden. Eine effektive Kontrazeption sollte bis zur ersten Menstruation nach Behandlungsende fortgesetzt werden.

Saccharose
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Itraconazol wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Andere Substanzen, die entweder den gleichen metabolischen Abbauweg nutzen oder die CYP3A4-Aktivität verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, ein P-Glykoprotein-Inhibitor und auch ein *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP)-Inhibitor.

Itraconazol kann die Pharmakokinetik anderer Substanzen beeinflussen, die ebenfalls diesen metabolischen Abbau- oder Protein-Transporter-Weg haben.

In der Tabelle 1 auf Seite 4 sind, nach Arzneimittelklassen geordnet, Beispiele von Arzneimitteln aufgeführt, die die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können. Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen von Itraconazol beeinflusst werden können, sind in der Tabelle 2 auf Seite 4 aufgeführt. Aufgrund der Anzahl an Wechselwirkungen sind die potenziellen Veränderungen hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit der interagierenden Arzneimittel dort nicht enthalten. Weitere Informationen zu dem jeweiligen interagierenden Arzneimittel sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Die in diesen Tabellen beschriebenen Wechselwirkungen werden unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des interagierenden Arzneimittels als „Kontraindiziert", „Nicht empfohlen" oder „Mit Vorsicht anzuwenden" kategorisiert (für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Wechselwirkungspotenzial der aufgeführten Arzneimittel wurde im Rahmen von pharmakokinetischen Studien am Menschen mit Itraconazol und/oder pharmakokinetischen Studien am Menschen mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) und/oder von *in-vitro*-Daten beurteilt:

- „Kontraindiziert": Das Arzneimittel darf unter keinen Umständen gleichzeitig mit Itraconazol und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Itraconazol gegeben werden.
- „Nicht empfohlen": Die Anwendung des Arzneimittels während und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Itraconazol sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenziell erhöhte Nebenwirkungsrisiko. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen oder Symptome für verstärkte oder verlängerte Wirkungen oder Nebenwirkungen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels empfohlen. Erforderlichenfalls ist die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu überwachen.
- „Mit Vorsicht anwenden": Bei gleichzeitiger Anwendung 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 Arzneimittels empfohlen. Erforderlichenfalls ist dessen Dosis zu reduzieren. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration des gleichzeitig

Tabelle 1: Beispiele für Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, geordnet nach Arzneimittelklassen

Orale Einzeldosis (sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	**Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Itraconazolspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel		
Isoniazid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Isoniazid die Konzentration von Itraconazol senkt.	Nicht empfohlen
Rifampicin 600 mg oral einmal täglich	Itraconazol AUC ↓	Nicht empfohlen
Rifabutin 300 mg oral einmal täglich	Itraconazol C_{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Nicht empfohlen
Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich	Itraconazol C_{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Mit Vorsicht anwenden
Erythromycin 1 g	Itraconazol C_{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Mit Vorsicht anwenden
Clarithromycin 500 mg oral zweimal täglich	Itraconazol C_{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin, Phenobarbital	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol senken.	Nicht empfohlen
Phenytoin 300 mg oral einmal täglich	Itraconazol C_{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Hydroxyitraconazol C_{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Nicht empfohlen
Antineoplastika		
Idelalisib	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Idelalisib die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol erhöhen.	Kontraindiziert
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C_{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Hydroxyitraconazol C_{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Nicht empfohlen
Nevirapin 200 mg oral einmal täglich	Itraconazol C_{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Nicht empfohlen
Cobicistat, Darunavir (geboostert), Elvitegravir (geboostert mit Ritonavir), Fosamprenavir (geboostert mit Ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (geboostert mit Ritonavir)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol erhöhen.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir 800 mg oral dreimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Calciumkanalblocker		
Diltiazem	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Diltiazem die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Antacida (Aluminium-, Calcium-, Magnesium- oder Natriumhydrogencarbonat), H_2-Rezeptorantagonisten (z.B. Cimetidin, Ranitidin), Protonenpumpen-Inhibitoren (z.B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol)	Itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓	Mit Vorsicht anwenden
Respiratorisches System: Sonstige Arzneimittel zur Behandlung des Respirationstrakts		
Lumacaftor/Ivacaftor 200/250 mg oral zweimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
Sonstige		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Johanniskraut die Konzentration von Itraconazol senkt.	Nicht empfohlen

Tabelle 2: Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol beeinflusst werden können, geordnet nach Arzneimittelklassen

Orale Einzeldosis (sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	**Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z.B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Eletriptan, Fentanyl	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

Orale Einzeldosis (sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	**Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Alfentanil, Buprenorphin (i.v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon 10 mg oral	Oxycodon oral: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4fach	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon 0,1 mg/kg i.v.	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51%	Mit Vorsicht anwenden
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Isavuconazol erhöht.	Kontraindiziert
Bedaquilin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Bedaquilin erhöht.	Nicht empfohlen
Rifabutin 300 mg oral einmal täglich	Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß unbekannt)	Nicht empfohlen
Clarithromycin 500 mg oral zweimal täglich	Clarithromycin-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Delamanid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Delamanid erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Carbamazepin erhöht.	Nicht empfohlen
Antiphlogistika und Antirheumatika		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Mit Vorsicht anwenden
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Halofantrin erhöht.	Kontraindiziert
Artemether/Lumefantrin, Praziquantel	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Chinin 300 mg	Chinin C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Mit Vorsicht anwenden
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Ebastin 20 mg	Ebastin C_{max} ↑ 2,5fach, AUC ↑ 6,2fach Carebastin C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1fach	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatadin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antineoplastika		
Irinotecan	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten erhöht.	Kontraindiziert
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab Emtansin, Vincaalkaloide (z.B. Vinflunin, Vinorelbin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel mit Ausnahme von Cabazitaxel und Regorafenib erhöht. Bei der Exposition von Cabazitaxel wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden, dafür zeigten die Ergebnisse eine hohe Variabilität. Bei Regorafenib ist davon auszugehen, dass die AUC abnimmt (anhand der Schätzung für die aktive funktionelle Gruppe).	Nicht empfohlen
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib C_{max} ↑ 3,2fach, AUC ↑ 6,7fach	Nicht empfohlen
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40%, AUC ↑ 2,7fach	Nicht empfohlen
Alitretinoin (oral), Bortezomib, Brentuximab Vedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Orale Einzeldosis (sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	**Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Busulfan 1 mg/kg alle 6 Stunden	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Mit Vorsicht anwenden
Antithrombotika		
Dabigatran, Ticagrelor	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Apixaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cilostazol, Cumarine (z.B. Warfarin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Konzentration von Paritaprevir erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Simeprevir, Tenofoviralafenamidfumarat (TAF), Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cobicistat, Elvitegravir (geboostert mit Ritonavir), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir 800 mg oral dreimal täglich	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Kardiovaskuläres System (Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Antihypertensiva; Beta-Blocker; Calciumkanalblocker; Herztherapeutika; Diuretika)		
Bepridil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8fach, AUC ↑ 6,5fach	Kontraindiziert
Chinidin 100 mg	Chinidin C_{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4fach	Kontraindiziert
Felodipin 5 mg	Felodipin C_{max} ↑ 7,8fach, AUC ↑ 6,3fach	Nicht empfohlen
Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Bosentan, Diltiazem, Guanfacin, sonstige Dihydropyridine (z.B. Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin), Verapamil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Bosentan erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Digoxin 0,5 mg	Digoxin C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Mit Vorsicht anwenden
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7fach, AUC ↑ 2,2fach	Mit Vorsicht anwenden
Corticosteroide zur systemischen Anwendung; Arzneimittel gegen obstruktive Atemwegserkrankungen		
Ciclesonid, Salmeterol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Salmeterol und des aktiven Metaboliten von Ciclesonid erhöht.	Nicht empfohlen
Budesonid 1 mg zur Inhalation als Einzeldosis	Budesonid zur Inhalation C_{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2fach; Budesonid-Konzentration (andere Formulierungen) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Dexamethason 5 mg i.v. Dexamethason 4,5 mg oral	Dexamethason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3fach Dexamethason oral: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason 1 mg zur Inhalation zweimal täglich	Fluticason-Konzentration (zur Inhalation) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon oral C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9fach Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason nasal	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von nasal angewendetem Fluticason erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antidiabetika		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Mit Vorsicht anwenden
Saxagliptin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Saxagliptin erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Orale Einzeldosis (sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	**Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Arzneimittel bei gastrointestinalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit; Laxanzien; Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Cisaprid, Naloxegol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Domperidon 20 mg	Domperidon C_{max} ↑ 2,7fach, AUC ↑ 3,2fach	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Aprepitant erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Immunsuppressiva		
Sirolimus (Rapamycin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Sirolimus erhöht.	Nicht empfohlen
Ciclosporin, Tacrolimus	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Ciclosporin erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Tacrolimus 0,03 mg/kg i.v. als Einzeldosis	Tacrolimus-Konzentration (i.v.) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels		
Lomitapid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Lomitapid erhöht.	Kontraindiziert
Lovastatin 40 mg	Lovastatin C_{max} ↑ 14,5- bis >20fach, AUC ↑ 14,8- bis >20fach Lovastatinsäure C_{max} ↑ 11,5- bis 13fach, AUC ↑ 15,4- bis 20fach	Kontraindiziert
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsäure C_{max} ↑ 17fach, AUC ↑ 19fach	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatinsäure: C_{max} ↔ bis ↑ 2,5fach, AUC ↑ 40% bis 3fach	Nicht empfohlen
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z.B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Midazolam 7,5 mg oral	Midazolam oral C_{max} ↑ 2,5- bis 3,4fach, AUC ↑ 6,6- bis 10,8fach	Kontraindiziert
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Kontraindiziert
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8fach	Mit Vorsicht anwenden
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Mit Vorsicht anwenden
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6fach	Mit Vorsicht anwenden
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{max} ↑ 13,4fach, AUC ↑ 19,2fach	Mit Vorsicht anwenden
Midazolam 7,5 mg i.v.	Midazolam 7,5 mg i.v.: Konzentration ↑; Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Midazolam nach oromukosaler Anwendung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Risperidon 2 – 8 mg/Tag	Risperidon und aktiver Metabolit Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Mit Vorsicht anwenden
Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Respiratorisches System: Sonstige Arzneimittel zur Behandlung des Respirationstrakts		
Lumacaftor/Ivacaftor 200/250 mg oral zweimal täglich	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6fach, AUC ↑ 4,3fach Lumacaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Nicht empfohlen
Ivacaftor	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Ivacaftor erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Sonstige Gynäkologika		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

Orale Einzeldosis (sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	**Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Urologika		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Fesoterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration des aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin erhöht.	Mäßige oder schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz: Kontraindiziert Leichte Nieren- oder Leberinsuffizienz: Eine Anwendung als Begleitmedikament sollte vermieden werden Normale Nieren- und Leberfunktion: Mit Vorsicht anwenden (maximale Fesoterodin-Dosis von 4 mg).
Solifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Solifenacin erhöht.	Schwere Niereninsuffizienz: Kontraindiziert Mäßige oder schwere Leberinsuffizienz: Kontraindiziert Bei allen anderen Patienten mit Vorsicht anwenden (maximale Solifenacin-Dosis von 5 mg).
Vardenafil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Vardenafil erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten über 75 Jahren; ansonsten nicht empfohlen.
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin C_{max} ↑ 2fach, AUC ↑ 2fach; N-Desethyloxybutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Nach transdermaler Anwendung: Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Oxybutynin nach transdermaler Anwendung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sonstige Arzneimittel und Substanzen		
Colchicin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Colchicin erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Für alle anderen Patienten nicht empfohlen.
Eliglustat	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Eliglustat erhöht.	Kontraindiziert bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern. Kontraindiziert bei intermediären CYP2D6-Metabolisierern oder extensiven CYP2D6-Metabolisierern, die einen starken oder mäßigen CYP2D6-Inhibitor anwenden. Mit Vorsicht anzuwenden bei intermediären und extensiven CYP2D6-Metabolisierern. Bei extensiven CYP2D6-Metabolisierern mit leichter Leberinsuffizienz sollte eine Dosis von 84 mg/Tag Eliglustat erwogen werden.
Cinacalcet	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Cinacalcet erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

angewendeten Arzneimittels zu überwachen.

Die in diesen Tabellen aufgeführten Wechselwirkungen wurden in Studien beschrieben, die mit den empfohlenen Dosen von Itraconazol durchgeführt wurden. Allerdings kann das Ausmaß der Wechselwirkung von der angewendeten Itraconazol-Dosis abhängen. Bei einer höheren Dosis oder einem kürzeren Dosierungsintervall kann es zu einer stärkeren Wechselwirkung kommen. Eine Extrapolation der Beobachtungen im Hinblick auf andere Dosierungsszenarien oder andere Arzneimittel sollte mit Bedacht erfolgen.

Sobald die Behandlung beendet wird, sinkt die Plasmakonzentration von Itraconazol in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung innerhalb von 7 bis 14 Tagen

auf eine fast nicht nachweisbare Konzentration. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Personen, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann die Abnahme der Plasmakonzentration noch langsamer verlaufen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Einleitung einer Therapie mit Arzneimitteln, deren Metabolismus von Itraconazol beeinflusst wird, wichtig (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Bisher liegen nur sehr begrenzte Informationen zur Anwendung von Itraconazol 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 sowie multiple Malformationen und Chromosomenanomalien. Ein Kausalzusammenhang mit Itraconazol wurde bisher nicht festgestellt.

Epidemiologische Daten von exponierten Schwangeren, die Itraconazol im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten – überwiegend Patientinnen, die eine kurzzeitige Behandlung wegen vulvovaginaler Candidose erhalten hatten – zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen, die keinen bekannten Teratogenen ausgesetzt waren, kein erhöhtes Risiko für Malformationen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itraconazol STADA® behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft durch geeignete kontrazeptive Maßnahmen verhindert werden. Eine effektive Kontrazeption sollte bis zur ersten Menstruation nach Behandlungsende fortgesetzt werden.

Stillzeit

Itraconazol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit Itraconazol unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Frau berücksichtigt werden muss.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien zeigte Itraconazol keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen muss die Möglichkeit von Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die unter bestimmten Bedingungen 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 den 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.

Die Tabelle stellt Nebenwirkungen nach Systemorganklassen dar. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit entsprechend folgender Konvention angegeben:

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Leukopenie.

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Hypersensitivität*.
Selten: Serumkrankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Hypertriglyceridämie.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen.
Selten: Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie.

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen (einschließlich Verschwommensehen und Diplopie).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Selten: vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus.

Herzerkrankungen
Selten: kongestive Herzinsuffizienz*.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit.
Gelegentlich: Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen.
Selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: anomale Leberfunktion.
Selten: schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang)*, Hyperbilirubinämie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus.
Selten: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensitivität.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: Pollakisurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Menstruationsstörungen.
Selten: erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Ödem.

Untersuchungen
Selten: erhöhte Kreatinin-Phosphokinase.

* siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält weitere mit Itraconazol assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Itraconazol-haltiger Lösung zum Einnehmen und intravenös appliziertem Itraconazol 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: Verwirrtheitszustand.
Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel, Somnolenz, Tremor.
Herzerkrankungen: Herzversagen, linksventrikuläre Insuffizienz, Tachykardie.
Gefäßerkrankungen: Hypertonie, Hypotonie.
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 Knochenerkrankungen: Myalgie, Arthralgie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege: eingeschränkte Nierenfunktion, Harninkontinenz.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Generalisiertes Ödem, Gesichtsödem, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Schmerzen, Fatigue, Schüttelfrost.
Untersuchungen: Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Lactatdehydrogenase im Blut, erhöhte Bluthamstoffwerte, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Leberenzymwerte, auffällige Harnanalyse.

Kinder und Jugendliche
Itraconazol-Kapseln
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, placebokontrollierte Studien, 9 offene Studien und 1 Studie mit einer offenen Phase gefolgt von einer doppelblinden Phase) teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten mindestens eine Dosis Itraconazol-Kapseln zur Behandlung von Pilzinfektionen und lieferten die 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 Ausprägung der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Itraconazol-haltige Lösung zum Einnehmen
Die Unbedenklichkeit von oralem Itraconazol wurde mit einer Itraconazol-haltigen 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 mindestens eine Dosis einer Itraconazol-haltigen 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 Ausprägung 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

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

Behandlung
Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Itraconazol ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Es wird geraten, die Giftzentrale für die aktuellen Empfehlungen zum Management einer Überdosierung zu kontaktieren.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate
ATC-Code: J02A C02

Wirkmechanismus
Itraconazol hemmt die 14α-Demethylase der Pilze, wodurch es zu einer Abnahme von Ergosterin und einer Unterbrechung der Membransynthese bei den Pilzen kommt.

PK/PD-Beziehung
Die PK/PD-Beziehung von Itraconazol und der Triazole im Allgemeinen ist wenig verstanden und wird durch das begrenzte Verständnis der antimykotischen Pharmakokinetik noch verkompliziert.

Resistenzmechanismen
Eine Resistenz der Pilze gegen Azole scheint sich langsam zu entwickeln und ist häufig das Ergebnis mehrerer genetischer Mutationen. Folgende Mechanismen sind bisher beschrieben worden:

- Überexpression von *ERG11*, dem Gen, das für die 14-alpha-Demethylase (das Zielenzym) kodiert
- Punktmutationen in *ERG11*, die zu einer verminderten Affinität der 14-alpha-Demethylase zu Itraconazol führen
- Arzneimittel-Transporter-Überexpression, die zu einem erhöhten Efflux von Itraconazol aus den Pilzzellen führt (d.h. Entfernung von Itraconazol von seinem Zielort)
- Kreuzresistenzen. Innerhalb der *Candida*-Arten wurden zwischen verschiedenen Mitgliedern der Arzneimittelklasse der Azole Kreuzresistenzen beobachtet, wobei eine Resistenz gegen ein Mitglied der Klasse nicht unbedingt eine Resistenz gegen andere Azole nach sich zieht.

Grenzwerte
Mit der EUCAST-Methode wurden zu Pilzen bisher keine Grenzwerte für Itraconazol etabliert.

Mit der Methode des CLSI wurden bisher nur für *Candida*-Arten aus oberflächlichen Pilzinfektionen Grenzwerte für Itraconazol etabliert. Die CLSI-Grenzwerte sind: für empfindlich ≤0,125 mg/l und für resistent ≥1 mg/l.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann örtlich und im Verlauf der Zeit für selektierte Spezies variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit der Pilze gegen Itraconazol hängt von der Inokulationsmenge, der Inkubationstemperatur und der Wachstumsphase der Pilze ab sowie vom eingesetzten Kulturmedium. Aus diesem Grund kann die minimale Hemmstoffkonzentration von Itraconazol weit divergieren. Die Empfindlichkeiten in der Tabelle unten basieren auf einer MHK_{90} <1 mg Itraconazol/l. Es besteht keine Korrelation zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und klinischer Wirksamkeit.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aspergillus spp.[2]
Blastomyces dermatitidis[1]
Candida albicans
Candida parapsilosis
Cladosporium spp.
Coccidioides immitis[1]
Cryptococcus neoformans
Epidermophyton floccosum
Fonsecaea spp.[1]
Geotrichum spp.
Histoplasma spp. (einschließlich *H. capsulatum*)
Malassezia (früher *Pityrosporum*) spp.
Microsporum spp.
Paracoccidioides brasiliensis[1]
Penicillium marneffei[1]
Pseudallescheria boydii
Sporothrix schenckii
Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen könnten
Candida glabrata[3]
Candida krusei

Candida tropicalis[3]
Von Natur aus resistente Spezies
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
Scedosporium proliferans
Scopulariopsis spp.

[1] Diese Organismen können bei Patienten, die von einer Reise außerhalb Europas zurückgekehrt sind, vorgefunden werden.
[2] Über itraconazolresistente Stämme von *Aspergillus fumigatus* wurde berichtet.
[3] Natürliche intermediäre Empfindlichkeit.

Kinder und Jugendliche
Die Verträglichkeit und Sicherheit von Itraconazol wurde mit einer 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

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale
Die maximalen Itraconazol-Plasmaspiegel werden innerhalb von 2 – 5 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Wegen einer nichtlinearen 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 mg 1 × /Tag 0,5 µg/ml, nach 200 mg 1 × /Tag 1,1 µg/ml und nach 200 mg 2 × /Tag 2,0 µg/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
Nach oraler Einnahme wird Itraconazol schnell resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen des unveränderten Wirkstoffes werden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach Einnahme einer Kapsel erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol beträgt ungefähr 55%. Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn die Kapseln direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Resorption von Itraconazol aus Kapseln ist bei Patienten mit erniedrigter Azidität des Magens beeinträchtigt, wie 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 Nüchterneinnahme gesteigert werden, wenn die Itraconazol-Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, eingenommen werden. 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.

Die Itraconazol-Exposition ist bei der Kapselformulierung niedriger als bei der oralen Lösung, wenn die gleiche Dosierung des Arzneistoffes gegeben wird.

Verteilung
Der Großteil von Itraconazol wird an Plasmaproteine gebunden (99,8%) mit Albumin als Hauptbindungsprotein (99,6% für den Hydroxymetaboliten). Es hat zudem eine ausgeprägte Affinität zu Lipiden. Itraconazol liegt nur zu 0,2% als freie Substanz im Plasma vor. Itraconazol hat ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (>700 l), was eine extensive Gewebeverteilung vermuten 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, 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 extensiv in der Leber metabolisiert, wobei eine Vielzahl von Metaboliten entsteht. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wesentliche Enzym bei der Metabolisierung von Itraconazol ist. Der Hauptmetabolit 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. Da die Rückverteilung von Itraconazol aus keratinösem Gewebe vernachlässigbar zu sein scheint, geht die Elimination von Itraconazol aus diesen Geweben mit der epidermalen Regeneration einher. Im Gegensatz zum Plasma bleibt die Konzentration in der Haut für 2 bis 4 Wochen nach Beendigung einer 4-wöchigen Behandlung und im Keratin des Nagels, in dem Itraconazol frühestens 1 Woche nach Behandlungsbeginn nachgewiesen werden kann, für mindestens 6 Monate nach Ende einer 3-monatigen Behandlungszeit bestehen.

Besondere Patientengruppen
Eingeschränkte Leberfunktion
Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie wurde an 6 gesunden Probanden und 12 zirrhotischen Patienten durchgeführt, in der eine 100-mg-Einzeldosis Itraconazol in Form einer Kapsel gegeben wurde. Bei den zirrhotischen Patienten wurde im Vergleich zu den gesunden Probanden eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren C_{max} (47%) und ein zweifacher Anstieg der Eliminationshalbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol beobachtet. Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC, war jedoch bei zirrhotischen Patienten und gesunden Probanden gleich. Daten zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei zirrhotischen Patienten liegen nicht vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte 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 m^2 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 $AUC_{0-8\,h}$). 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 auch 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 variierte 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 angewendet. 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 Assoziationen zwischen Alter und Itraconazol Verteilungsvolumen, C_{max} und terminaler Eliminationsrate bemerkt wurden. Die apparente Itraconazol-Clearance und das Verteilungsvolumen scheinen vom Körpergewicht abhängig zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität bei oraler Anwendung von Itraconazol an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden weisen auf einen großen Sicherheitsabstand (das 3- bis 16-Fache der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m^2) hin.

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.

Präklinische Daten zu Itraconazol ließen keine besonderen Hinweise bezüglich Gentoxizität, primärer Kanzerogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität erkennen. Bei hohen Dosen (40 und 80 mg/kg KG/Tag bei Ratten [dem 1- bis 2-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m^2]) wurden Wirkungen in Nebennierenrinde, Leber und dem mononukleären Phagozytensystem beobachtet, sie scheinen jedoch nur von geringer Relevanz für die vorgegebene klinische Anwendung zu sein.

Reproduktionstoxizität/Juvenile Toxizität
Es gibt keine Hinweise auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität unter einer Itraconazol-Therapie. Es hat sich gezeigt, dass Itraconazol bei Ratten und Mäusen bei 40, 80 und 160 mg/kg KG (dem 0,5-, 1- und 4-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m^2) einen dosisabhängigen Anstieg der maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursachte. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität in Form von größeren Skelettdefekten und bei Mäusen in Form von Enzephalozele und Makroglossie. Zudem wurde in einem Ratten-Modell gezeigt, dass Itraconazol die Plazentaschranke passiert. Bei Kaninchen wurden bei einer Dosis von bis zu 80 mg/kg KG (dem 4-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m^2) keine teratogenen Auswirkungen beobachtet.

Nach Langzeitgabe wurde bei jungen Hunden eine insgesamt verminderte Knochenmineraldichte beobachtet (bei bis zu 20 mg/kg KG [dem 2-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m^2] wurde keine Toxizität beobachtet) und bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenplatte, eine Verdünnung der Zona compacta der großen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
Originalpackung mit 15, 28 und 30 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

62635.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
01. März 2010

10. Stand der Information

März 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin