

1. Bezeichnung des Arzneimittels

SEMPERA® 7 Kapseln, 100 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstige Bestandteile: Sucrose und Glucose. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

SEMPERA 7 Kapseln sind – wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam ist – zur Behandlung folgender Pilzinfektionen angezeigt:

- Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus)
- Pityriasis versicolor
- durch Dermatophyten und/oder Hefen verursachte Pilzinfektionen der Finger- und Zehennägel, die mit Onycholysis und/oder Hyperkeratose einhergehen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sind unzerkaut direkt nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit einzunehmen, um eine maximale Resorption zu erreichen.

Siehe nebenstehende Tabellen

Itraconazol verbleibt wesentlich länger in der Haut und in den Nägeln als im Blut. Eine optimale Heilung wird daher bei Pilz-erkrankungen der Haut 2–4 Wochen, bei Pilz-erkrankungen der Nägel 6–9 Monate nach Absetzen der SEMPERA 7 Kapseln erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Da zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit SEMPERA 7 Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die potentiellen 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

Oberflächliche Mykosen (der Haut, der Schleimhäute)

Anwendungsgebiet	Dosierung	Behandlungsdauer
Dermatomykosen	1 × täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	7 Tage
Dermatomykosen der Hand- innenflächen und Fußsohlen	2 × täglich 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol)	7 Tage
Pityriasis versicolor	1 × täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	7 Tage

Onychomykosen, verursacht durch Dermatophyten und/oder Hefepilze

Onychomykosen <i>Einnahme mit Unterbrechung (= Intervalltherapie)</i>	Dosierung und Behandlungsdauer
	Ein Intervall = 2 × täglich 2 Kapseln über eine Woche, dann Einnahmepause über 3 Wochen. Behandlungsdauer: In der Regel 3 Intervalle, also ins- gesamt 3 Monate.

Bei alleinigem Befall der Fingernägel kann eine kürzere Behandlungsdauer ausreichen. Insbesondere bei Befall der Zehennägel kann der endgültige Therapieerfolg erst nach weiteren 3 Monaten (ohne Behandlung) eintreten.

Bei der Therapie von Onychomykosen sollte aus toxikologischen Gründen (siehe Abschnitt 5.3) die Behandlungsdauer 3 Monate nicht überschreiten.

Hinweis: Um ein gutes Ergebnis zu erreichen, sollte der erkrankte Nagelbereich vor Behandlungsbeginn möglichst wenig traumatisierend (z. B. mit Harnstoffsalben) entfernt werden.

bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG täglich, aufgeteilt auf zwei Einnahmen, vor (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Nagelmykosen sollten Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vorerst von der Behandlung ausgeschlossen werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von SEMPERA 7 Kapseln mit den folgenden Substanzen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- über Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisierte Substrate, die das QT-Intervall verlängern können, wie z. B. Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin. Die gleichzeitige Einnahme kann zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen dieser Substrate im Plasma führen, was wiederum die Verlängerung des QT-Intervalls, und in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsades de pointes zur Folge haben kann.
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
- Mutterkorn-Alkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

SEMPERA 7 Kapseln dürfen Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerer Infektionen nicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

SEMPERA 7 Kapseln dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (außer bei vitaler Indikation). Siehe hierzu Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuzallergie

Bezüglich einer Kreuzallergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen keine Informationen vor. SEMPERA 7 Kapseln sollten Patienten, die auf andere Azole allergisch reagieren, nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Kardiale Wirkungen

Eine Untersuchung an gesunden Probanden hat ergeben, dass die intravenöse Gabe von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Reduktion der linksventrikulären 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 dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol Kapseln in Verbindung gebracht. Da in Spontanberichten häufiger bei einer Gesamttagesdosis von 400 mg über Herzinsuffizienz berichtet wurde als bei niedrigeren Tagesdosen, ist anzunehmen, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der verabreichten Gesamttagesdosis von Itraconazol ansteigen könnte.

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit SEMPERA 7 Kapseln behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema (z. B. Gesamttagesdosen) und die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen

werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen 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 und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten vorsichtig therapiert und während der Behandlung sollte auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz geachtet werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung mit SEMPERA 7 Kapseln abgebrochen werden.

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

Wirkungen auf die Leber

Nach Einnahme von SEMPERA 7 Kapseln sind sehr seltene Fälle von schwerer Hepatotoxizität einschließlich akutem Leberversagen mit letalem Ausgang aufgetreten. In den meisten Fällen von schwerer Hepatotoxizität hatten die betroffenen Patienten eine vorbestehende Lebererkrankung, wurden in systemischen Indikationen behandelt, hatten andere wesentliche Beeinträchtigungen der Gesundheit und/oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Einige Patienten wiesen keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige dieser Fälle wurden innerhalb des ersten Behandlungsmonats, einige davon innerhalb der ersten Behandlungswoche beobachtet. Bei Patienten, die SEMPERA 7 Kapseln 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.

Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymen, bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen eine hepatotoxische Lebererkrankung nach Anwendung anderer Arzneimittel aufgetreten ist, sollte die Behandlung nur begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen größer ist als das Risiko einer Leberschädigung. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Leberenzyme notwendig.

Erniedrigte Azidität des Magens

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus der SEMPERA 7 Kapsel beeinträchtigt. Bei gleichzeitiger Behandlung mit säureneutralisierenden Arzneimitteln (z. B. Aluminiumhydroxid) sollten diese frühestens zwei Stunden nach der Einnahme von SEMPERA 7

Kapseln eingenommen werden. Patienten mit Achlorhydrie, bestimmte AIDS-Patienten oder Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion (z. B. H₂-Antagonisten, Inhibitoren der Protonenpumpe) einnehmen, sollten SEMPERA 7 Kapseln mit einem Cola-Getränk einnehmen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von SEMPERA 7 Kapseln bei pädiatrischen Patienten vor. SEMPERA 7 Kapseln dürfen bei pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Anwendung bei älteren Menschen

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von SEMPERA 7 Kapseln bei älteren Menschen vor. SEMPERA 7 Kapseln dürfen bei älteren Menschen nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden. Die Bioverfügbarkeit von Itraconazol bei oraler Anwendung ist eventuell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger. Eine Dosisanpassung sollte erwogen 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 eingestellt wird, kann aber bei einigen Patienten persistieren.

Immunsupprimierte Patienten

Bei bestimmten immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen) kann die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von SEMPERA 7 Kapseln herabgesetzt sein.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit SEMPERA 7 Kapseln behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft durch geeignete Verhütungsmaßnahmen bis zu 4 Wochen nach Behandlungsende verhindert werden.

Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die auf die Behandlung mit SEMPERA 7 Kapseln zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten SEMPERA 7 Kapseln nicht einnehmen.

Kreuzresistenz

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

Wechselwirkungspotential

Bei Anwendung von SEMPERA 7 Kapseln besteht die Möglichkeit klinisch wichtiger Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Itraconazol sollte nicht früher als 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit CYP3A4-induzierenden Wirkstoffen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut)) angewendet werden. Die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit diesen Wirkstoffen kann zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Itraconazol und damit Therapieversagen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

1. Arzneimittel, die die Bioverfügbarkeit von Itraconazol beeinflussen:

Arzneimittel zur Senkung des Magensäuregehaltes beeinträchtigen die Aufnahme von Itraconazol aus den SEMPERA 7 Kapseln (siehe Abschnitt 4.4).

2. Arzneimittel, die die Metabolisierung von Itraconazol beeinflussen:

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Interaktionsstudien wurden mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin, die als stark wirksame Induktoren dieses Enzyms gelten, durchgeführt. Da in diesen Studien die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol so stark vermindert wird, dass es zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Wirksamkeit kommen könnte, wird die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit diesen potenten Enzyminduktoren nicht empfohlen. Für andere Enzyminduktoren, wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid, können ähnliche Wirkungen angenommen werden, jedoch liegen hierzu keine formalen Studiendaten vor.

Starke Inhibitoren dieses Enzyms, wie Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin und Erythromycin können die Bioverfügbarkeit von Itraconazol steigern.

3. Wirkung von Itraconazol auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel:

3.1 Itraconazol kann die Verstoffwechselung von Arzneimitteln, die über Enzyme der Cytochrom-3A-Familie abgebaut werden, hemmen. Daraus kann sich für diese Mittel eine stärkere und/oder verlängerte Wirkung, einschließ-

lich der Nebenwirkungen, ergeben. Um deren Metabolisierungsweg zu ermitteln, sollte bei Anwendung von Begleitmedikamenten die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden. Abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer fallen nach Behandlungsende die Itraconazol-Plasmakonzentrationen allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Dieses sollte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung von Itraconazol auf Begleitmedikamente berücksichtigt werden.

Folgende Arzneimittel sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol kontraindiziert:

- Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin, weil die gleichzeitige Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen kann und dies wiederum zu QT-Intervall-Verlängerung und seltenem Auftreten von *Torsades de pointes*;
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin;
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam.
- Mutterkorn-Alkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin);
- Eletriptan;
- Nisoldipin.

Wegen des erhöhten Risikos für Herzinsuffizienz ist bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern Vorsicht geboten. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung des Arzneimittel-metabolisierenden Enzyms CYP3A4 können Kalziumkanalblocker negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können.

Die folgenden Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet und ihre Plasmakonzentrationen, Wirkungen oder Nebenwirkungen überwacht werden. Gegebenenfalls sollte deren Dosis bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol reduziert werden:

- orale Antikoagulantien;
- HIV-Protease-Inhibitoren wie Indinavir, Ritonavir, Saquinavir;
- Zytostatika wie Busulphan, Docetaxel, Trimetrexat und Vinca-Alkaloide;
- über CYP3A4 metabolisierte Kalziumkanalblocker wie Dihydropyridine und Verapamil;
- bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Rapamycin (auch als Sirolimus bekannt) und Tacrolimus;
- bestimmte Glukokortikoide wie Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Methylprednisolon;
- Digoxin (via P-Glykoproteininhibition);
- Weitere: Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Buspiron, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Fentanyl, Halofantrin, Midazolam i.v., Reboxetin, Repaglinid, Rifabutin.

3.2 Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und Zidovudin (AZT) oder Fluvastatin beobachtet.

Es wurden keine enzyminduzierenden Effekte auf die Metabolisierung von Ethinylestradiol und Norethisteron durch Itraconazol beobachtet.

4. Wirkung auf die Plasmaproteinbindung:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Itraconazol 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 gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Epidemiologische Daten von exponierten Schwangeren, die Itraconazol während der ersten drei Monate der Schwangerschaft eingenommen hatten – meistens nur für eine kurzzeitige Therapiedauer – zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen, die keinen Teratogenen ausgesetzt waren, kein erhöhtes Risiko für Malformationen.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 4 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Itraconazol/Metabolite werden nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte der Nutzen einer Behandlung mit SEMPERA 7 Kapseln gegenüber dem Risiko des Stillens sorgfältig abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte nicht gestillt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in der nachfolgenden Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit itraconazolhaltigen Kapseln und/oder spontan nach Markteinführung unter allen Darreichungsformen berichtet.

In offenen und doppelblinden klinischen Studien mit 8499 Patienten, die gegen Dermato- oder Onychomykosen mit Itraconazol behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gastrointestinalen, dermatologischen oder hepatischen Ursprungs.

Die Tabelle stellt die Nebenwirkungen gemäß Systemorganklassen dar. Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen gemäß folgender Konvention nach Häufigkeit dargestellt:

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)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit von oralem Itraconazol wurde mit Sempera Liquid, 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 Sempera Liquid 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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung stehen bisher keine Daten zur Verfügung.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme

Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
selten	Leukopenie
nicht bekannt	Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
gelegentlich	Hypersensitivität*
nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
nicht bekannt	Hypokaliämie, Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie
selten	Hypästhesie
nicht bekannt	periphere Neuropathie*
Augenerkrankungen	
selten	Sehstörungen
nicht bekannt	Verschwommensehen und Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
selten	Tinnitus
nicht bekannt	vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*
Herzerkrankungen	
nicht bekannt	dekompensierte Herzinsuffizienz*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
selten	Dyspnoe
nicht bekannt	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
gelegentlich	Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie, Störung des Geschmacksempfindens, Blähungen
selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
gelegentlich	Hyperbilirubinämie, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase
selten	erhöhte Leberenzyme
nicht bekannt	akutes Leberversagen*, Hepatitis, Hepatotoxizität*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
häufig	Hautausschlag
gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Pruritus
nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
nicht bekannt	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
selten	Pollakisurie
nicht bekannt	Harninkontinenz
Erkrankungen Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
gelegentlich	Menstruationsstörungen
nicht bekannt	erektiler Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
gelegentlich	Ödem
selten	Fieber

* siehe Abschnitt 4.4

me kann eine Magenspülung durchgeführt werden. Ggf. kann Aktivkohle verabreicht werden. Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die 14 α -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 kompliziert.

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- α -Demethylase (das Zielenzym) kodiert
- Punktmutationen in *ERG11*, die zu einer verminderten Affinität der 14- α -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 (Breakpoints)

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

Mit der Methode des CLSI wurden bisher nur für *Candida*-Arten aus oberflächlichen Pilzinfektionen Breakpoints für Itraconazol etabliert. Die CLSI-Breakpoints sind: für empfindlich $\leq 0,125$ 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 Inokulations-

menge, 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
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (früher <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen könnten
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Diese Organismen können in Patienten, die von einer Reise außerhalb Europas zurückgekehrt sind, vorgefunden werden.

² Über Itraconazol-resistente Stämme von *Aspergillus fumigatus* wurde berichtet.

³ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit.

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

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die Pharmakokinetik von Itraconazol nach ein- oder mehrmaliger Gabe wurde an gesunden Probanden, bestimmten Bevölkerungsgruppen und Patienten untersucht. Allgemein wird Itraconazol gut resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel werden innerhalb von 2–5 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Itraconazol durchläuft einen ausgedehnten Leberstoffwechsel, bei dem zahlreiche Metaboliten entstehen. Hauptmetabolit ist Hydroxy-Itraconazol, dessen Plasmakonzentrationen das Zweifache der des unveränderten Wirkstoffes erreichen. Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol beträgt 17 Stunden nach einmaliger Gabe und erhöht sich auf 34 bis 42 Stunden bei wiederholter Gabe. Die Pharmakokinetik von Itraconazol zeichnet sich durch Nichtlinearität aus, infolgedessen reichert sich der Wirkstoff im Plasma nach mehrmaliger Gabe an. Steady-state-Konzentrationen werden innerhalb von 15 Tagen erreicht, wobei die C_{max} -Werte nach 100 mg 1 x/Tag 0,5 µg/ml, nach 200 mg 1 x/Tag 1,1 µg/ml und nach 200 mg 2 x/Tag 2,0 µg/ml erreichen. Wird die Behandlung beendet, sinken die Plasmakonzentrationen von Itraconazol innerhalb von 7 Tagen fast bis unter die Nachweisgrenze ab. Aufgrund eines Sättigungsmechanismus bei der Verstoffwechselung in der Leber sinkt die Itraconazol-Clearance bei höherer Dosierung. Itraconazol wird in Form von inaktiven Metaboliten im Urin (~ 35 %) und mit den Fäzes (~ 54 %) ausgeschieden.

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Itraconazol rasch vom Organismus aufgenommen. Die maximalen Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffes werden in einem Zeitraum von 2 bis 5 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol liegt bei 55 %. Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn Itraconazol direkt nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

Verteilung

Itraconazol wird zu 99,8 % an Plasmaproteine gebunden, insbesondere an Plasma-Albumin (99,6 % beim Hydroxy-Metaboliten). Itraconazol hat auch eine deutliche Affinität für Lipide. Nur 0,2 % des Wirkstoffes sind frei im Plasma vorhanden. Itraconazol hat im Körper ein scheinbares Verteilungsvolumen von > 700 l, was auf eine extensive Verteilung auf die Körpergewebe hinweist: die in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln festgestellten Konzentrationen waren 2- bis 3-mal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen. Der Hirn-Plasma-Quotient betrug ungefähr 1.

Die Itraconazolspiegel in der Haut sind bis zu 4-mal höher als im Plasma. Die Elimination aus der Haut ist abhängig von der epidermalen Regeneration.

Verstoffwechselung

Itraconazol wird extensiv in der Leber metabolisiert, wobei eine Vielzahl von Metaboliten entsteht. Hauptmetabolit ist Hydroxy-Itraconazol, das *in-vitro* eine mit Itraconazol vergleichbare antimykotische Aktivität besitzt. Die Plasmakonzentrationen des Hydroxy-Metaboliten betragen etwa das Zweifache der Itraconazol-Plasmakonzentrationen.

Wie sich in *In-vitro*-Untersuchungen gezeigt hat, ist CYP3A4 ein wichtiges, an der Verstoffwechselung von Itraconazol beteiligtes Enzym.

Ausscheidung

Itraconazol wird in Form von inaktiven Metaboliten zu etwa 35 % innerhalb von einer Woche über den Urin ausgeschieden und zu etwa 54 % mit den Fäzes. Die renale Ausscheidung der unveränderten Substanz beläuft sich auf weniger als 0,03 % einer Dosis, während die Ausscheidung über die Fäzes zwischen 3 und 18 % einer Dosis schwankt.

Da die Menge von Itraconazol, die aus Keatingegewebe in den Organismus übertritt, vernachlässigbar erscheint, kann davon ausgegangen werden, dass die Eliminierung von Itraconazol aus diesen Geweben über die Hauterneuerung erfolgt. Während nach Beendigung der Therapie Itraconazol innerhalb von 7 Tagen nicht mehr im Plasma nachgewiesen werden kann, bleiben therapeutische Spiegel in der Haut über 2–4 Wochen nach einer 4-wöchigen Behandlung erhalten. Im Nagel können Itraconazolspiegel bereits innerhalb 1 Woche nach Behandlungsbeginn nachgewiesen werden; nach Beendigung einer 3-monatigen Therapie sind therapeutische Spiegel noch mindestens 6 Monate im Nagel nachweisbar.

Spezielle Patientengruppen

Beeinträchtigung der Leberfunktion:

Itraconazol wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt. Eine orale Einzelgabe (100 mg Kapsel) wurde 12 Patienten mit Leberzirrhose und 6 gesunden Personen, welche als Kontrolle dienten, verabreicht. C_{max} , AUC und die terminale Halbwertszeit von Itraconazol wurden gemessen und zwischen den Gruppen verglichen. Die durchschnittliche C_{max} von Itraconazol war bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant (um 47 %) vermindert. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit war bei den Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den gesunden Personen verlängert (37 Stunden im Vergleich zu 16 Stunden). Insgesamt war die Exposition gegenüber Itraconazol basierend auf der AUC zwischen den Patienten mit Leberzirrhose und den gesunden Personen vergleichbar. Es liegen keine Daten zu einer Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit Leberzirrhose vor (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

An neutropenischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren wurden zwei pharmakokinetische Studien, in denen 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

Itraconazol wurde in Studien zur präklinischen Sicherheit einer Reihe von Standardtests unterzogen.

Studien zur akuten Toxizität bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden weisen auf eine hohe Sicherheitsbreite hin. Studien an Ratten und Hunden zur Toxizität nach Langzeiteinnahme zeigten, auf welche verschiedenen Organe oder Gewebe Itraconazol hauptsächlich toxisch wirkt: Nebennierenrinde, Leber und mononukleares Phagozyten-System; außerdem traten Störungen des Fettstoffwechsels auf, die sich in Form von Xanthomzellen in verschiedenen Organen zeigten.

Nach hoher Dosierung zeigte die Nebennierenrinde histologisch eine reversible Schwellung mit zellulärer Hypertrophie der Zona reticularis und fasciculata, die manchmal mit einer Verdünnung der Zona glomerulosa einherging. Bei hohen Dosierungen wurden reversible Veränderungen der Leber festgestellt. An den Sinusoidalzellen und bei der Vakuolisierung der Hepatozyten wurden leichte Veränderungen beobachtet, wobei letzteres auf eine Zelldysfunktion hindeutet, jedoch ohne sichtbare Hepatitis oder Leberzellnekrose. Histologische Veränderungen des mononuklearen Phagozyten-Systems zeichneten sich hauptsächlich durch Makrophagen mit erhöhten Mengen an eiweißartigem Material in verschiedenen Parenchymgeweben aus.

Es gibt keine Anzeichen für ein mutagenes Potential von Itraconazol. Bei Mäusen und weiblichen Ratten zeigten sich keine primär kanzerogenen Effekte. Bei männlichen Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Weichteilsarkomen, die auf den Anstieg der nicht-neoplastischen, chronisch entzündlichen Reaktionen des Bindegewebes als Folge erhöhter Cholesterinspiegel und Cholesterinablagerungen im Bindegewebe zurückzuführen ist. Die Gesamttumorinzidenz war bei den behandelten Ratten vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität. Embryotoxische, maternal-toxische und teratogene Effekte wurden bei Ratten und Mäusen in höherer, toxischer Dosierung (40–160 mg/kg KG) – bei Ratten hauptsächlich als Skelettmissbildungen – beobachtet. Bei Mäusen zeigte sich die Teratogenität in Form von Enzephalozelen und Macroglossie. Bei Kaninchen wurden keine ähnlichen Effekte gesehen (Dosierung: bis 80 mg/kg KG). Bei der Prüfung der peri-

und postnatalen Entwicklung gab es keine Effekte, außer einer leichten Gewichtsreduktion der Jungtiere in der 80-mg/kg-KG-Gruppe, bedingt durch die geringere Futteraufnahme und Gewichtszunahme der Muttertiere. Missbildungen traten nicht auf.

Bei jungen Hunden wurde allgemein nach Langzeitgabe von Itraconazol ein geringerer Mineralgehalt der Knochen beobachtet.

In drei toxikologischen Studien an Ratten rief Itraconazol Schädigungen des Knochens hervor. Zu diesen Schädigungen zählen eine herabgesetzte Knochenplattenaktivität, Verdünnung der Zona compacta bei großen Knochen und eine erhöhte Brüchigkeit der Knochen.

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

Sucrose
Maisstärke
Glucosesirup (Ph. Eur.)
Hypromellose
Macrogol (20 000)
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Erythrosin (E 127)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

SEMPERA 7 Kapseln sind pink und blau gefärbt und enthalten 100 mg Itraconazol als Pellet-Formulierung.

Blisterpackungen mit
14 Hartkapseln
28 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

JANSSEN-CILAG GmbH
41457 Neuss
Telefon: (02137) 955-955
www.janssen-cilag.de

8. Zulassungsnummer

31042.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

29.11.1994/29.06.2000

10. Stand der Information

Dezember 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt