

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Itraderm 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 195 mg Sucrose/Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche, rote, undurchsichtige Hartgelatinekapseln (Größe 0).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Vulvovaginale Candidose, orale Candidose, Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus) und Onychomykosen (durch Dermatophyten und Hefen verursacht), Pityriasis versicolor.
- Lymphokutane Sporotrichose, Parakokzidioidomykose, Blastomykose (bei immunkompetenten Patienten) und Histoplasmose.
- Itraconazol kann zur Behandlung von Patienten angewendet werden, die an invasiver Aspergillose leiden und nicht auf Amphotericin B ansprechen oder dieses nicht tolerierten.

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antimykotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Itraconazol Hartkapseln sind zum Einnehmen. Die Hartkapseln sind direkt nach einer Mahlzeit einzunehmen. Die Hartkapseln sind unzerkaut einzunehmen.

Dosierungsempfehlungen für Erwachsene:

Vulvovaginale Candidose

200 mg morgens und 200 mg abends für einen Tag.

Orale Candidose

100 mg einmal täglich über 2 Wochen.

Tinea corporis/Tinea cruris

100 mg einmal täglich über 2 Wochen.

Tinea pedis/Tinea manuum

100 mg einmal täglich über 4 Wochen.

Pityriasis versicolor

200 mg einmal täglich über 1 Woche.

Onychomykosen***Intervalltherapie***

Ein Behandlungszyklus besteht aus 2 Kapseln zweimal täglich (400 mg/Tag) über 1 Woche, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Wochen.

Bei Infektionen der Fußnägel werden insgesamt 3 Behandlungszyklen angewendet, bei Infektionen der Fingernägel werden 2 Behandlungszyklen empfohlen.

Kontinuierliche Behandlung

2 Kapseln (200 mg/Tag) einmal täglich über 3 Monate.

Das Behandlungsergebnis wird sich auch nach Beendigung der Behandlung fortsetzen, wenn der Nagel nachwächst.

Lymphokutane Sporotrichose*

100 mg einmal täglich über 3 Monate.

Parakokzidioidomykose*

100 mg einmal täglich über 6 Monate.

Blastomykose*

100 mg einmal täglich über 6 Monate. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

Histoplasmose*

200 mg einmal täglich über 8 Monate. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

Invasive Aspergillose

Die Behandlung beginnt mit einer Dosierung von 200 mg dreimal täglich über 4 Tage und wird mit einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich so lange fortgesetzt, bis die Kulturen negativ oder die Läsionen abgeheilt sind (nach 2–5 Monaten) oder sich zumindest die Neutropenie normalisiert hat.

*) Die angegebenen Behandlungszeiten sind Durchschnittswerte, die abhängig von der Schwere der Beschwerde oder der klinischen und mykologischen Heilung variieren können.

Eine optimale klinische Wirkung wird bei Hautinfektionen 1–4 Wochen und bei Nagelinfektionen 6–9 Monate nach Abschluss der Behandlung erzielt. Der Grund hierfür ist, dass Itraconazol langsamer aus der Haut und aus den Nägeln als aus dem Plasma eliminiert wird.

Kinder und Jugendliche

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

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

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Verwendung von Itraconazol bei älteren Patienten zu empfehlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken.

Leberfunktionsstörungen

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ein leichter, statistisch nicht signifikanter Rückgang der oralen Bioverfügbarkeit beobachtet. Die terminale Halbwertszeit war nur geringfügig, aber statistisch signifikant verlängert. Bei Bedarf sollte die Dosis angepasst werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol verringert sein. Eine Dosisanpassung kann in Erwägung gezogen werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel kann notwendig sein. Itraconazol kann nicht durch Dialyse eliminiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Verringerte Magenazidität

Die Resorption von Itraconazol wird durch eine verringerte Magenazidität eingeschränkt. Für Informationen zu Patienten mit Achlorhydrie und Patienten, die mit Protonenpumpeninhibitoren oder mit Antazida behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die eingeschränkte Resorption von Itraconazol bei AIDS-Patienten und bei neutropenischen Patienten kann zu erniedrigten Blutspiegeln von Itraconazol und fehlender Wirksamkeit führen. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Blutspiegel und, falls erforderlich, eine Dosisanpassung angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Verabreichung der folgenden Arzneimittel mit Itraderm (siehe auch Abschnitt 4.5) ist kontraindiziert:
 - Über CYP3A4 metabolisierte Substrate, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können. So sind z. B. Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin zusammen mit Itraderm kontraindiziert. Die gleichzeitige Verabreichung kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen, die wiederum eine Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes zur Folge haben kann.
 - Über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin
 - Triazolam und oral zu verabreichendes Midazolam
 - Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylethylergometrin (Methylethylergonovin)
 - Eletriptan
 - Nisoldipin
- Itraderm darf außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerer Infektionen nicht an Patienten mit Anzeichen einer Funktionsstörung der linken Herzkammer, wie beispielsweise kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) oder CHF in der Anamnese, verabreicht werden. Siehe Abschnitt 4.4.
- Itraderm darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (außer in lebensbedrohlichen Notfällen). Siehe Abschnitt 4.6.

Frauen, die schwanger werden können und Itraderm einnehmen, müssen Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung treffen.

Itraderm 100 mg Hartkapseln

Dermapharm

Die zuverlässige Schwangerschaftsverhütung ist bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Beendigung der Therapie mit Itraderm fortzuführen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuz-Überempfindlichkeit

Zu Kreuz-Überempfindlichkeiten zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen bisher keine Daten vor. Bei der Verschreibung von Itraderm an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Azole ist Vorsicht geboten.

Kardiale Effekte

In einer Studie zu Itraderm mit gesunden Probanden wurde eine vorübergehende asymptomatische Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction beobachtet, die sich vor der nächsten Infusion wieder normalisierte. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die orale Formulierung ist nicht bekannt.

Itraconazol hat nachweislich negativ inotrope Wirkung. Im Zusammenhang mit Itraderm wurden Fälle von kongestiver Herzinsuffizienz berichtet. Bei Verabreichung einer täglichen Gesamtdosis von 400 mg wurde häufiger spontan von Herzinsuffizienz berichtet als bei Verabreichung niedrigerer Tagesdosen. Dies deutet darauf hin, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit einer höheren täglichen Gesamtdosis Itraconazol möglicherweise steigt.

Itraderm darf bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder mit kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko deutlich überwiegt. Bei dieser individuellen Nutzen-Risiken-Abwägung sind Faktoren wie die Schwere der Indikation, das Dosierschema (z.B. tägliche Gesamtdosis) und individuelle Risikofaktoren für kongestive Herzinsuffizienz zu berücksichtigen. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzkrankheiten, wie ischämische Herzkrankheit und Klappenerkrankungen, signifikante Lungenerkrankung wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung sowie Niereninsuffizienz und andere ödematöse Krankheiten. Die betreffenden Patienten müssen über die Zeichen und Symptome der kongestiven Herzinsuffizienz informiert, mit Vorsicht behandelt und unter der Behandlung auf die Zeichen und Symptome der kongestiven Herzinsuffizienz hin überwacht werden. Sollten derartige Zeichen und Symptome unter der Behandlung auftreten, ist Itraderm abzusetzen.

Die möglichen negativ inotropen Wirkungen von Kalziumkanalblockern können diejenigen von Itraconazol verstärken. Daneben kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Daher ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Itraconazol und Kalziumkanalblockern (siehe Abschnitt 4.5) aufgrund des erhöhten Risikos für CHF Vorsicht geboten.

Auswirkungen auf die Leber

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Itraderm kam es in sehr seltenen Fällen zu schwerer Hepatotoxizität, darunter in einigen Fällen zu akutem Leberversagen

mit tödlichem Ausgang kommen. Die meisten dieser Fälle betrafen Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, Patienten, die wegen systemischer Indikationen behandelt wurden, erhebliche Begleiterkrankungen aufwiesen und/oder andere hepatotoxische Arzneimittel einnahmen. Für einige Patienten bestanden keine offensichtlichen Risikofaktoren für Leberkrankheit. Einige der Fälle traten in den ersten Behandlungsmonaten auf, einige davon in der ersten Behandlungswoche. Für Patienten, die mit Itraderm behandelt werden, ist eine Überwachung der Leberfunktion zu erwägen. Die Patienten müssen angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über Zeichen und Symptome zu informieren, die auf Hepatitis hindeuten, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Bauchschmerzen oder Dunkelfärbung des Urins. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen und ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten oder aktiver Leberkrankheit oder Patienten, bei denen andere Arzneimittel bereits lebertoxisch gewirkt haben, darf mit der Behandlung nur begonnen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die Risiken einer Leberschädigung überwiegt. In solchen Fällen ist eine Überwachung der Leberenzyme notwendig.

Verminderte Magenazidität

Die Resorption von Itraconazol aus Itraderm wird durch eine verminderte Magenazidität beeinträchtigt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit säureneutralisierenden Mitteln (z.B. Aluminiumhydroxid) behandelt werden, dürfen diese Mittel frühestens 2 Stunden nach Einnahme von Itraderm verabreicht werden. Patienten mit Achlorhydrie, wie manche AIDS-Patienten, und Patienten, die Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion erhalten (z.B. H₂-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer), wird geraten, Itraderm zusammen mit einem kohlen-säurehaltigen Getränk mit niedrigem pH-Wert einzunehmen.

Anwendung bei Kindern

Die vorliegenden klinischen Daten zur Anwendung von Itraderm bei Kindern sind begrenzt. Itraderm darf bei Kindern nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Anwendung bei älteren Patienten

Die vorliegenden klinischen Daten zur Anwendung von Itraderm bei älteren Patienten sind begrenzt. Itraderm darf bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Leberfunktionsstörung

Zur Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegt nur eine begrenzte Datenmenge vor. Bei der Verabreichung des Arzneimittels an diese Patientengruppe ist Vorsicht geboten. (Siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Zur Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegt nur eine begrenzte Datenmenge vor. Bei der Verabreichung des Arzneimittels an diese Patientengruppe ist Vorsicht geboten. Die orale Bioverfüg-

barkeit von Itraconazol kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz beeinträchtigt sein. Eine Dosisanpassung ist zu erwägen.

Gehörverluste

Es liegen Berichte zu vorübergehenden oder bleibenden Hörverlusten bei Patienten vor, die mit Itraconazol behandelt wurden. Einige dieser Berichte beschreiben die gleichzeitige Anwendung von Chinidin, die kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). In der Regel normalisiert sich das Gehör nach Absetzen der Behandlung wieder, bei einigen Patienten können die Hörverluste jedoch weiterhin bestehen bleiben.

Immunkomprimierte Patienten

Bei manchen immunkomprimierten Patienten (z.B. Patienten mit Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantation) kann die orale Bioverfügbarkeit von Itraderm beeinträchtigt sein.

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird Itraderm nicht zur Einleitung einer Behandlung von Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen systemischen Pilzinfektionen empfohlen.

Patienten mit AIDS

Bei Patienten mit AIDS, die wegen einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmose oder Kryptokokkose (meningeal und nicht-meningeal) behandelt wurden und für die das Risiko eines Rezidivs besteht, sollte der behandelnde Arzt die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie abwägen.

Neuropathie

Wenn eine auf Itraderm zurückführbare Neuropathie auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Patienten, die an seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen wie Fruktoseintoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz leiden, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kreuzresistenz

Wenn bei systemischer Candidose der Verdacht auf das Vorliegen fluconazolresistenter *Candida*-Stämme besteht, darf nicht davon ausgegangen werden, dass diese auf Itraconazol ansprechen. Daher sollte die Sensitivität vor Beginn einer Therapie mit Itraconazol getestet werden.

Wechselwirkungspotenzial

Itraderm weist ein Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen auf. (Siehe Abschnitt 4.5).

Itraconazol darf innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit CYP3A4-induzierenden Substanzen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut)) nicht angewendet werden. Die Anwendung von Itraconazol zusammen mit diesen Arzneimitteln kann subtherapeutische Plasmakonzentrationen von Itraconazol

und somit ein Therapieversagen zur Folge haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

1. Arzneimittel, die sich auf die Resorption von Itraconazol auswirken

Arzneimittel, die zu verminderter Magenazidität führen, beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Itraderm (siehe Abschnitt 4.4).

2. Arzneimittel, die sich auf die Metabolisierung von Itraconazol auswirken

Itraconazol wird in erster Linie über Cytochrom CYP3A4 metabolisiert. Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin durchgeführt, bei denen es sich um starke CYP3A4-Induktoren handelt. Da die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol in diesen Untersuchungen in einem Maße beeinträchtigt war, das eine erhebliche Abschwächung der Wirkung zur Folge hatte, wird die Kombination von Itraconazol mit diesen starken Enzyminduktoren nicht empfohlen. Für andere Enzyminduktoren wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isorniazid liegen keine formalen Studiendaten vor, doch sind ähnliche Effekte zu erwarten.

Starke Inhibitoren dieses Enzyms wie Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin und Erythromycin erhöhen unter Umständen die Bioverfügbarkeit von Itraconazol.

3. Auswirkungen von Itraconazol auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel

3.1 Itraconazol kann die Verstoffwechslung von Arzneimitteln, die über Enzyme der Cytochrom-3A-Familie abgebaut werden, hemmen. Daraus kann sich für diese Mittel eine stärkere und/oder verlängerte Wirkung, einschließlich der Nebenwirkungen, ergeben. Bei Anwendung von Begleitmedikation sind in Bezug auf den Metabolisierungsweg die entsprechenden Fachinformationen zu beachten. Abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer fallen die Itraconazol-Plasmaspiegel nach Behandlungsende allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Dies sollte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung von Itraconazol auf Begleitmedikamente berücksichtigt werden.

Beispiele sind:

Folgende Arzneimittel sind in Verbindung mit Itraconazol kontraindiziert:

- Astemizol, Bepidil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin sind mit Itraderm kontraindiziert, da die gleichzeitige Einnahme zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen im Plasma führen kann, die wiederum eine Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes zur Folge haben können.

- Über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam.
- Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylethylergometrin (Methylethylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern ist aufgrund des erhöhten Risikos für kongestive Herzinsuffizienz Vorsicht geboten. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme CYP3A4 können Kalziumkanalblocker negativ inotrope Wirkungen haben, welche diejenigen von Itraconazol verstärken können.

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

- orale Antikoagulantien;
- HIV-Protease-Inhibitoren wie Indinavir, Ritonavir und Saquinavir;
- bestimmte Zytostatika wie Busulphan, Docetaxel, Trimetrexat und Vinca-Alkaloide;
- über CYP3A4 metabolisierte Kalziumkanalblocker wie Dihydropyridin und Verapamil;
- bestimmte Immunsuppressiva: Cyclosporin, Rapamycin (auch als Sirolimus bezeichnet) und Tacrolimus;
- bestimmte Glukokortikosteroide wie Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Methylprednisolon;
- Digoxin (über die Hemmung von P-Glykoprotein)
- Andere: Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Buspiron, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Eletriptan, Fentanyl, Halofantrin, Midazolam i.v., Rebexetin, Repaglinid, Rifabutin.

3.2 Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und Zidovudin (AZT) oder Fluvastatin beobachtet. Es wurden keine inaktivierenden Effekte von Itraconazol auf den Metabolismus von Ethinylestradiol und Norethisteron beobachtet.

4. Einfluss auf die Proteinbindung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Untersuchungen hat Itraconazol Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Anwendung von Itraderm während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. Zu den Erfahrungen nach der Markteinführung zählten Berichte über Fälle von angeborenen Missbildungen. Diese betrafen Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des Herz-Kreislauf-Systems und der Augen sowie chromosomale und multiple Missbildungen. Ein Kausalzusammenhang mit Itraderm wurde nicht nachgewiesen.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Exposition gegenüber Itraderm während des ersten Schwangerschaftsdrittels – meistens bei Patienten, die eine kurzfristige Behandlung wegen vulvovaginaler Candidose erhielten – zeigten im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe kein erhöhtes Missbildungsrisiko.

Gebärfähige Frauen

Frauen, die schwanger werden können und Itraderm einnehmen, müssen Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung treffen. Die zuverlässige Schwangerschaftsverhütung ist bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Beendigung der Therapie mit Itraderm fortzuführen.

Stillzeit

Itraconazol geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher ist der zu erwartende Nutzen einer Therapie mit Itraderm gegen die möglichen Risiken des Stillens abzuwägen. Im Zweifelsfall sollte die Patientin nicht stillen.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Im Hinblick auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ist das Risiko für Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Gehörverluste zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.8), die in manchen Fällen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden für alle Darreichungsformen von Itraderm im Rahmen klinischer Studien mit Itraderm und/oder spontan im Rahmen der Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet.

Die im Rahmen klinischer Studien, in denen insgesamt 2104 Patienten mit Dermatomykosen oder Onychomykose mit Itraconazol behandelt wurden, am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinales, dermatologisches und hepatisches Ursprungs.

In der nachfolgenden Tabelle sind die unerwünschten Arzneimittelreaktionen nach Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb der jeweiligen Systemorganklasse sind die unerwünschten Arzneimittelreaktionen nach

Itraderm 100 mg Hartkapseln

Dermapharm

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten	Leukopenie
Nicht bekannt	Neutropenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich	Überempfindlichkeit*
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, angio-neurotisches 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	Vorübergehende oder permanente Hörverluste*

Herzerkrankungen

Nicht bekannt	Kongestive Herzinsuffizienz*
---------------	------------------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt	Lungenödem
---------------	------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie, Dysgeusie, Flatulenz
Selten	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich	Hyperbilirubinämie, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht
Selten	Leberenzyme erhöht
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, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensitivität

* siehe Abschnitt 4.4

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Häufigkeit des Auftretens geordnet, wobei folgende Kategorien zugrunde gelegt wurden:

Sehr häufig	(1/10)
Häufig	(1/100 bis < 1/100)
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).

Kinder und Jugendliche:

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 wenigstens eine Dosis einer Itraconazol-haltigen Lösung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen oder zur Behandlung oraler Candidosen oder systemischer Pilzinfektionen und lieferten die Sicherheitsdaten.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Keine Daten verfügbar.

Im Falle einer Überdosierung sind supportive Maßnahmen anzuwenden. Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme kann eine Magenspülung vorgenommen werden. Gegebenenfalls kann Aktivkohle verabreicht werden.

Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate.

ATC-Code: J02AC02

Fortsetzung von Seite 4

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Pollakisurie
Nicht bekannt	Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Menstruationsstörungen
Nicht bekannt	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Ödeme
Selten	Pyrexie

Allgemeine Eigenschaften

Itraconazol ist eine synthetisch hergestellte Triazolverbindung mit fungizider Wirkung gegen Dermatophyten, Hefen, *Aspergillus* spp. und andere pathogene Pilze.

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die Biosynthese von Ergosterol, das wichtigste Sterol in der Zellmembran von Hefen und Pilzen, in Konzentrationen von gewöhnlich $\leq 0,025$ bis $0,8 \mu\text{g/ml}$. Dies resultiert in Änderungen der Permeabilität und Lipidzusammensetzung der Zellmembran.

Mikrobiologie

Die folgenden Erreger gelten als empfindlich gegenüber Itraconazol:

- Dermatophyten (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp.),
- Hefepilze (*Candida albicans* und andere *Candida* spp., *Pityrosporum ovale*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*)
- *Aspergillus fumigatus* und andere *Aspergillus* spp.
- dimorphe Pilze: *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*.

Candida glabrata, *Candida krusei* und *Candida tropicalis* weisen innerhalb der *Candida*-Spezies im Allgemeinen die geringste Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol auf. Einige Isolate zeigen *in vitro* sogar eine Resistenz gegen Itraconazol.

Die wichtigsten Pilze, die nicht durch Itraconazol gehemmt werden, sind Zygomyceten (z. B. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. und *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. und *Scopulariopsis* spp.

Die *in vitro*-Empfindlichkeit wird beeinflusst durch die Größe des Inokulums, die Inkubationstemperatur, die Wachstumsphase des Pilzes und insbesondere durch das verwendete Medium. Die MHK-Werte können sich deshalb stark unterscheiden.

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.

Weitere Informationen

Eine Azolresistenz scheint sich langsam zu entwickeln und ist häufig auf mehrere genetische Mutationen zurückzuführen. Es wurden verschiedene Resistenzmechanismen beschrieben, darunter eine verminderte Affinität der 14α -Demethylase zur Azolgruppe. Ursache dieser verminderten Affinität kann eine Überexpression oder eine Punktmutation in ERG11 sein, das Gen, das die 14α -Demethylase codiert. In den meisten Fällen ist die Azolresistenz auf die Expression eines Effluxpumpensystems in den Pilzen zurückzuführen. Bei Pilzen scheint es nicht zu einer Übertragung der Resistenzgene zwischen nichtverwandten Organismen zu kommen, und klinische Isolate sind häufig nicht miteinander verwandt. Die Wahrscheinlichkeit, dass Pilzresistenzen in großem Maßstab zu einer Abnahme der Empfindlichkeit führen, wie man dies von Bakterien kennt, ist gering. Eine Kreuzresistenz zwischen Azol-Antimykotika ist für Patienten beschrieben, die klinisch resistent gegen Clotrimazol waren. Mehrfach erhöhte MHK Werte gegenüber Itraconazol wurden bisher nur bei im Labor selektierten Mutanten von *Aspergillus fumigatus* beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaspiegel zeigen sowohl bei Einmal- als auch Mehrfachgabe große individuelle Unterschiede.

Resorption

Maximale Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffs werden innerhalb von 2–5 Stunden nach Einnahme erzielt. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol beträgt 55 %. Die maximale orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol wird erzielt, wenn die Kapseln direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Itraconazol bindet zu 99,8 % an Plasmaproteine. Im Blut liegt Itraconazol zu 5 % zellgebunden vor, zu 95 % plasmaprotein-gebunden und nur zu 0,2 % in gelöster Form. Die Konzentration von Itraconazol im Vollblut beträgt 60 % der Konzentration im Plasma.

Es liegen keine Daten zum Übergang von Itraconazol in die Muttermilch vor.

In keratinhaltigen Geweben, insbesondere in Haut und Nägeln, sind die Itraconazol Konzentrationen bis zu 4-mal höher als die Plasmakonzentrationen. Die Elimination von Itraconazol aus der Haut und aus den Nägeln hängt von der Regeneration der Epidermis bzw. dem Wachstum der Nägel ab. Deshalb bleiben therapeutische Spiegel nach Absetzen einer mehrwöchigen Behandlung in der Haut über 2–4 Wochen und in den Nägeln über 6–9 Monate erhalten.

Itraconazol wird über Talgdrüsen und in einem geringen Ausmaß über Schweißdrüsen auf die Haut ausgeschieden. Es erreicht die Epidermis auch über die Keratinozyten des Stratum basale. Itraconazol dringt auch gut in andere Gewebe ein, die von Pilzinfektionen betroffen sein können. Die in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln gemessenen Konzentrationen waren 2- bis 3-mal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen.

Im Vaginalgewebe bleiben nach zweimaliger Gabe von 2 Kapseln an einem Tag therapeutische Spiegel über 2–3 Tage erhalten.

Nach einer 3-tägigen Therapie mit einmal täglich 2 Kapseln bleiben therapeutische Spiegel im Vaginalgewebe über 2 Tage erhalten.

Biotransformation

Itraconazol wird in der Leber, vor allem über das CYP 3A4 Isoenzym metabolisiert. Einer der Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, das *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität aufweist wie Itraconazol. Die mittels Bioassay bestimmten Spiegel liegen daher etwa 3-fach höher als der mittels HPLC bestimmte Itraconazol-Spiegel.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol beträgt 17 Stunden nach Einmalgabe und steigt bei Mehrfachgabe auf 34–42 Stunden. Die Pharmakokinetik von Itraconazol ist nicht linear; der Wirkstoff reichert sich dementsprechend nach Mehrfachgabe im

Plasma an. *Steady state*-Konzentrationen werden innerhalb von 15 Tagen erreicht; die C_{\max} beträgt 0,5 µg/ml nach Anwendung von 100 mg Itraconazol einmal täglich, 1,1 µg/ml nach Anwendung von 200 mg Itraconazol einmal täglich und 2,0 µg/ml nach Anwendung von 200 mg Itraconazol zweimal täglich. Die Plasmakonzentrationen von Itraconazol fallen nach Absetzen der Behandlung innerhalb von 7 Tagen auf Werte beinahe unterhalb der Nachweisgrenze. Aufgrund eines Sättigungsmechanismus während der Metabolisierung in der Leber nimmt die Itraconazol-Clearance bei höheren Dosierungen ab.

3–18 % der eingenommenen Dosis werden unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Im Urin liegen 0,03 % der eingenommenen Dosis unverändert vor. In der Leber wird Itraconazol zu zahlreichen Metaboliten abgebaut, die mit dem Stuhl und dem Urin (etwa 40 %) ausgeschieden werden.

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

In Studien zur subakuten und chronischen Toxizität wurden Nebenwirkungen in Nennieren, Leber und Ovarien weiblicher Ratten beobachtet. Bei Ratten kam es zu Fettstoffwechselstörungen. Nicht klinische Studien ergaben keinen Hinweis auf die Entwicklung genetischer Mutationen. Die toxischen Effekte traten unter klinisch relevanten Plasmaspiegeln auf. Die klinische Bedeutung dieser in Tierstudien beobachteten Wirkungen ist nicht bekannt.

In präklinischen Studien zeigte sich bei männlichen Ratten nach einer 2-jährigen Behandlung eine höhere Inzidenz von Weichteilsarkomen. Das potenzielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Es gibt keinen Hinweis auf einen primären Einfluss von Itraconazol auf die Fertilität. In hohen Dosen führte Itraconazol bei Ratten und Mäusen zu einer erhöhten, dosisabhängigen maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität in Form schwerer Skelettanomalien; bei Mäusen in Form von Enzephalozelen und Makroglossie.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)
Hypromellose (E 464)
Sorbitanstearat (E 491)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Kapsel:
Ober-/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-Blisterepackungen
Blisterepackungen mit 4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60, 84, 100, 140, 150, 280, 300 Kapseln.

Nicht alle Packungsgrößen werden vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/641 86-0
Fax: 089/641 86-130
E-Mail: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

63167.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. Februar 2006/22.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt