

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sempera® 10 mg/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 10 mg Itraconazol. Eine Ampulle mit 25 ml enthält 250 mg Itraconazol (Itraconazol-Trihydrochlorid-Salzbildung *in situ*).

1 ml der zubereiteten Infusionslösung enthält 3,33 mg Itraconazol.

Eine Einzeldosis von 200 mg Itraconazol entspricht 60 ml Infusionslösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Sempera 10 mg/ml Konzentrat und Lösungsmittel (isotonische Natriumchloridlösung 0,9 %) zur Herstellung einer Infusionslösung wird in einer Verpackung geliefert, bestehend aus:

- 25 ml Sempera 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine farblose Lösung abgefüllt in einer Glasampulle.
- 50 ml isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % als Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, eine farblose Lösung abgefüllt in einem Polypropylen-Beutel.
- Verbindungsleitung mit Zweigegehahn und Zwischenfilter.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sempera Infusionslösung ist angezeigt:

- zur Behandlung der Histoplasmose
- zur Behandlung folgender Systemmykosen, wenn die systemische antimykotische Standardtherapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, was auf die zugrunde liegende Erkrankung, Unempfindlichkeit des Pathogens oder Arzneimitteltoxizität zurückzuführen sein kann:
 - Aspergillose, Candidose, Kryptokokkose (einschließlich Kryptokokken-Meningitis): bei immunsupprimierten Patienten mit Kryptokokkose und bei allen Patienten mit Kryptokokkose des zentralen Nervensystems.

Nationale und/oder lokale Richtlinien zur geeigneten Anwendung antimykotischer Substanzen sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Produkt wird mit einer Verbindungsleitung mit einem Zweigegehahn und einem 0,2-µm-Zwischenfilter geliefert. Um die korrekte Verabreichung des Produktes zu gewährleisten, muss die beiliegende Verbindungsleitung inklusive dem Zwischenfilter verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Sempera Infusionslösung wird an den ersten beiden Tagen zweimal pro Tag als Auf-

sättigungsdosis, danach einmal pro Tag gegeben.

1. und 2. Behandlungstag:

Zweimal täglich eine einstündige Infusion von 200 mg (60 ml zubereitete Infusionslösung) Sempera Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6).

Ab dem 3. Behandlungstag:

Einmal täglich eine einstündige Infusion von 200 mg (60 ml zubereitete Infusionslösung) Sempera Infusionslösung.

Sicherheitsdaten über einen Behandlungszeitraum von länger als 14 Tagen liegen nicht vor.

Anwendung bei Kindern

Da keine klinischen Daten über die Anwendung von Sempera Infusionslösung bei Kindern vorliegen, sollten diese nicht mit Sempera Infusionslösung behandelt werden, es sei denn, der potentielle Nutzen überwiegt das potentielle Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

Da nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Sempera Infusionslösung bei älteren Patienten vorliegen, sollten diese nur dann mit Sempera Infusionslösung behandelt werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Zur Anwendung von intravenösem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Hydroxypropylbetadex, ein erforderlicher Bestandteil der intravenösen Formulierung von Sempera, wird durch glomeruläre Filtration eliminiert. Daher ist die Anwendung von Sempera Infusionslösung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz sollte Sempera Infusionslösung mit Vorsicht angewendet werden. Die Serum-Kreatininspiegel sollten engmaschig überwacht und bei Verdacht einer Nephrotoxizität eine Umstellung auf die orale Darreichungsform (Kapseln) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

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

4.3 Gegenanzeigen

Sempera Infusionslösung ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Sempera Infusionslösung darf nicht angewendet werden, wenn die Verabreichung von Natriumchlorid-Injektionslösung kontraindiziert ist.

Der Hilfsstoff Hydroxypropylbetadex wird durch glomeruläre Filtration eliminiert. Da-

her ist Sempera Infusionslösung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel und Sempera Infusionslösung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- über CYP-3A4 metabolisierte Substanzen, die das QT-Intervall verlängern können, wie Terfenadin, Astemizol, Bepridil, Mizolastin, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Chinidin, Sertindol oder Pimozid. Die gleichzeitige Verabreichung kann zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen, was wiederum zu einer QTc-Verlängerung und dem seltenen Auftreten von *Torsade de pointes* führen kann.
- über CYP-3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin
- Triazolam und orales Midazolam
- Mutterkorn-Alkaloide wie Dehydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Sempera Infusionslösung darf während der Schwangerschaft (außer in lebensbedrohlichen Fällen) nicht angewendet werden (siehe 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 Infusionslösung sollte bei Patienten, die auf andere Azole allergisch reagieren, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Kardiale Wirkungen

In einer Studie mit Sempera Infusionslösung an gesunden Probanden wurde eine vorübergehende asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction beobachtet; diese normalisierte sich vor der nächsten Infusion. Eine ähnliche Untersuchung wurde bei Patienten nicht durchgeführt.

Es wurde gezeigt, dass Itraconazol negativ inotrope Effekte hat und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit Sempera Infusionslösung 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 Infusionslösung behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt.

Der Arzt sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz Risiko und Nutzen einer Therapie mit Sempera-Infusionslösung sorgfältig überprüfen. Risikofaktoren schließen Herzerkrankungen wie ischämische Erkrankungen

und Klappenerkrankungen, signifikante Lungenerkrankungen wie chronische obstruktive Lungenerkrankung, Nierenversagen und andere ödematöse Erkrankungen ein. 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 Infusionslösung abgebrochen werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Unter der Anwendung von Sempera Infusionslösung 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 Sempera Infusionslösung 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.

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. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten die Leberenzyme während der Einnahme von Itraconazol sorgfältig überwacht werden.

Anwendung bei Kindern

Da keine klinischen Daten über die Anwendung von Sempera Infusionslösung bei Kindern vorliegen, sollten diese nicht mit Sempera Infusionslösung behandelt werden, es sei denn, der potentielle Nutzen überwiegt das potentielle Risiko.

Anwendung bei älteren Patienten

Da nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Sempera Infusionslösung bei älteren Patienten vorliegen, sollten diese nur dann mit Sempera Infusionslösung behandelt werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Leberinsuffizienz

Studien zur Anwendung von intravenösem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffi-

zien wurden nicht durchgeführt. Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel in dieser Patientengruppe mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Hydroxypropylbetadex wird bei intravenöser Anwendung durch glomeruläre Filtration eliminiert. Daher ist Sempera Infusionslösung bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Sempera Infusionslösung sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Grades mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz sollten die Kreatininspiegel engmaschig überwacht und bei Verdacht einer Nephrotoxizität eine Umstellung auf die orale Darreichungsform (Kapseln) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die auf die Anwendung von Sempera Infusionslösung zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Kreuzresistenz

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

Wechselwirkungspotential

Bei Anwendung von Sempera Infusionslösung 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

Arzneimittel, die die Metabolisierung von Itraconazol beeinflussen

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP-3A4 metabolisiert.

Interaktionsstudien wurden mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin, die als stark wirk-

same Induktoren dieses Enzyms gelten, durchgeführt. Da in diesen Studien die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxyitraconazol 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 Wechselwirkungen 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.

Wirkung von Itraconazol auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel

Itraconazol kann die Verstoffwechselung von Arzneimitteln, die über Enzyme der CYP3A-Familie abgebaut werden, hemmen. Daraus kann sich für diese Mittel eine stärkere und/oder verlängerte Wirkung, einschließlich der Nebenwirkungen, ergeben. Um deren Metabolisierungsweg zu ermitteln, sollte bei Anwendung von Begleitmedikamenten die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden. Abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer sinken 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.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel mit Itraconazol ist kontraindiziert:

- Terfenadin, Astemizol, Bepidil, Mizolastin, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Cisaprid, Dofetilid, Chinidin, Sertindol oder Pimozid sind mit Sempera Infusionslösung kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen kann und dies wiederum zu QTc-Verlängerung und seltenem Auftreten von *Torsade de pointes* (siehe Abschnitt 4.3).
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
- Mutterkorn-Alkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Wegen des erhöhten Risikos einer dekompensierten Herzinsuffizienz ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern Vorsicht geboten. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung des Arzneimittelmetabolisierenden Enzyms CYP3A4 können Kalziumkanalblocker negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können.

Die folgenden Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden 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 Ritonavir, Indinavir, Saquinavir;
- Zytostatika wie Vinca-Alkaloide, Busulfan, Docetaxel und Trimetrexat;
- über CYP3A4 metabolisierte Kalziumkanalblocker wie Dihydropyridine und Verapamil;
- bestimmte über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Cerivastatin (siehe auch „Arzneimittel, die nicht während einer Behandlung mit Itraconazol gegeben werden dürfen“);
- bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus, Rapamycin (auch als Sirolimus bekannt);
- bestimmte Glukokortikoide wie Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Methylprednisolon;
- Digoxin (via P-Glykoproteininhibition);
- Andere: Carbamazepin, Cilostazol, Buspiron, Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Midazolam i.v., Rifabutin, Disopyramid, Ebastin, Fentanyl, Halofantrin, Repaglinid und Reboxetin. Die Bedeutung des Konzentrationsanstieges und die klinische Relevanz dieser Änderungen während der gleichzeitigen Gabe mit Itraconazol muss noch ermittelt werden.

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

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

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 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 von Itraconazol gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Sempera Infusionslösung behandelt werden, sollten geeignete kontrazeptive Maßnahmen

bis zur nächsten Menstruation nach Behandlungsende ergreifen.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden und darf stillenden Frauen nicht verabreicht werden. Das Stillen muss vor der Anwendung von Itraconazol abgebrochen 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 unter bestimmten Bedingungen auftreten können, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit intravenös verabreichtem Itraconazol am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren: gastrointestinale Störungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Störungen des hepato-biliären Systems.

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

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

Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Serumkrankheit, angio-neurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, Hypersensitivität*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypokaliämie
Gelegentlich	Hyperglykämie
Nicht bekannt	Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Gelegentlich	Hypästhesie
Nicht bekannt	Periphere Neuropathie*, Parästhesie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen einschließlich Verschwommensehen und Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*

Nicht bekannt	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Dekompensierte Herzinsuffizienz*, Hypertension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Gelegentlich	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation
Gelegentlich	Störung des Geschmacksempfindens
Nicht bekannt	Pankreatitis, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hepatitis, Gelbsucht, Hyperbilirubinämie, erhöhte Leberenzyme
Nicht bekannt	Hepatotoxizität*, akutes Lebersversagen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag, Pruritus
Nicht bekannt	Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Urtikaria, Alopezie, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie
Nicht bekannt	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Pollakisurie, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	Menstruationsstörungen, erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ödem, Fieber

* siehe Abschnitt 4.4

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

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden.

Sempera® 10 mg/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung



Itraconazol ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: (systemische Antimykotika, Triazolinderivate)
ATC-Code: J02AC02

Wirkweise

Itraconazol hemmt die 14 α -Demethylase der Pilze, wodurch es zu einem Abbau 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 Substanzen der Arzneimittelklasse der Azole Kreuzresistenzen beobachtet, wobei eine Resistenz gegen eine Substanz der Klasse nicht unbedingt eine Resistenz gegen andere Azole nach sich zieht.

Grenzwerte

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

Mit Methoden des CLSI wurden bisher nur für *Candida*-Arten aus oberflächlichen Pilzinfektionen Grenzwerte für Itraconazol etabliert. Die CLSI-Grenzwerte 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 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
<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 marneffei</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 bei Patienten, die von einer Reise außerhalb Europas zurückgekehrt sind, vorgefunden werden.
- ² Über Itraconazol-resistente Stämme von *Aspergillus fumigatus* wurden berichtet.
- ³ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Itraconazol wurde an gesunden Probanden und Patienten nach Einfach- und Mehrfachgabe untersucht sowie in speziellen Gruppen nach Einfachgaben.

Spitzen-Plasmakonzentrationen von Itraconazol werden zum Ende der intravenösen Infusion erreicht und sinken danach wieder. Spitzen-Plasmakonzentrationen von Hydroxy-Itaconazol (Biotransformation siehe unten) werden innerhalb von 3 Stunden nach Beginn einer einstündigen Infusion erreicht und sinken danach wieder.

Jede intravenöse Itraconazoldosis von 200 mg enthält 8 mg Hydroxypropylbetadex um die Löslichkeit von Itraconazol zu erhöhen. Die pharmakokinetischen Profile beider Substanzen sind unten beschrieben. (Siehe Itraconazol; siehe spezielle Gruppen – Niereninsuffizienz, Hydroxypropylbetadex)

Verteilung

Der Großteil von Itraconazol wird an Plasmaproteine gebunden (99,8%), mit Albumin als Hauptbindungsprotein (99,6% für den Hydroxy-Metaboliten). 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. Im Vergleich zum Plasma ist die Absorption durch Keratingewebe, insbesondere durch die Haut, bis zu 4-mal höher. Das Hirn-Plasma-Verhältnis betrug in Beagle-Hunden ca. 1.

Biotransformation

Itraconazol wird intensiv in der Leber metabolisiert, wobei eine Vielzahl von Metaboliten entsteht. Der Haupt-Metabolit ist Hydroxy-Itaconazol, der *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität wie Itraconazol besitzt. Die Tal-Plasmakonzentrationen von Hydroxy-Itaconazol sind ungefähr zweimal höher als die von Itraconazol. Wie in *In-vitro*-Studien gezeigt wurde, ist CYP 3A4 das hauptsächlich an der Metabolisierung von Itraconazol beteiligte Enzym.

Ausscheidung

Die Gesamt-Plasma-Clearance von Itraconazol nach intravenöser Verabreichung beträgt durchschnittlich 381 ml/min. Itraconazol wird in Form inaktiver Metabolite innerhalb einer Woche zu ca. 35% über den Urin und zu ca. 54% mit den Fäzes ausgeschieden. Die Ausscheidung von Itraconazol und dem aktiven Metaboliten Hydroxy-Itaconazol über die Nieren beträgt weniger als 1% einer intravenösen Dosis. Bezogen auf eine orale Dosis liegt die fäkal Ausscheidung der unveränderten Substanz zwischen 3 und 18% der Dosis. Itraconazol wird nach einer oralen Dosis innerhalb von einer Woche überwiegend in Form inaktiver Metabolite über den Urin (35%) und die Fäzes (54%) ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Aufgrund der nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei Mehrfachdosierung. In einer Pharmakokinetik-Studie mit Mehrfachgabe wurde Itraconazol als 1-stündige Infusion mit 200 mg Itraconazol zweimal täglich an den Behandlungstagen 1 und 2 i.v. verabreicht, gefolgt von einer 1-stündigen Infusion von 200 mg einmal täglich von Tag 3 bis 7. Steady-state-Konzentrationen wurden nach der vierten Dosis für Itraconazol i.v. und nach der siebten Dosis für Hydroxy-Itaconazol erreicht. In gesunden Patienten betrugen die mittleren C_{max} - und C_{min} -Werte nach 4 Dosen von 200 mg Itraconazol 3055 ng/ml resp. 687 ng/ml, während die mittleren Werte für Hydroxy-Itaconazol zu

denselben Zeitpunkten 1058 ng/ml bzw. 1263 ng/ml betragen.

Die mittlere Gesamt-Plasma-Clearance von Itraconazol nach intravenöser Verabreichung war 278 ml/min. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol beträgt nach wiederholter Dosierung ca. 32,5 Stunden.

Spezielle Gruppen

Leberinsuffizienz

Studien mit intravenösem Itraconazol wurden an Patienten mit Leberinsuffizienz nicht durchgeführt. Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. 12 Patienten mit Zirrhose und sechs gesunde Kontrollpersonen erhielten oral eine Einzel-Dosis (100-mg-Kapsel); zwischen beiden Gruppen wurden C_{max} , AUC und terminale Halbwertszeit von Itraconazol gemessen und verglichen. Die mittlere C_{max} von Itraconazol war bei den Patienten mit Zirrhose signifikant vermindert (um 47 %). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit war im Vergleich zu der bei den Patienten ohne Leberinsuffizienz verlängert (37 vs. 16 Stunden). Daten zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei zirrhatischen Patienten liegen nicht vor.

Niereninsuffizienz

Eine kleine Fraktion (< 1 %) einer intravenösen Itraconazol-Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden.

Nach einer intravenösen Einzeldosis war die terminale Halbwertszeit von Itraconazol bei Patienten mit milder (CrCl 50–79 ml/min), mäßiger (CrCl 20–49 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 20) ähnlich wie die bei gesunden Probanden (Bereich der Mittelwerte von 42–49 h vs. 48 h bei Patienten mit Niereninsuffizienz resp. gesunden Probanden). Auf Grundlage des AUC war die Gesamtverfügbarkeit von Itraconazol bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz in Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um annähernd 30 % resp. 40 % vermindert.

Daten zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion liegen nicht vor. Eine Dialyse hat keine Auswirkungen auf die Halbwertszeit oder Clearance von Itraconazol oder Hydroxy-Itraconazol.

Hydroxypropylbetadex

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion hat das pharmakokinetische Profil von Hydroxypropylbetadex, einem Bestandteil der intravenösen Formulierung von Sempera, eine kurze Halbwertszeit von nur 1 bis 2 Stunden und zeigt nach sukzessiven täglichen Dosen keine Akkumulation. Bei gesunden Probanden und Patienten mit milder bis schwerer Niereninsuffizienz wird der Großteil einer 8-g-Dosis von Hydroxypropylbetadex über den Urin ausgeschieden. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 200 mg Itraconazol war die Clearance von Hydroxypropylbetadex bei Patienten mit Niereninsuffizienz vermindert, was zu einer höheren Exposition von Hydroxypropylbetadex führte. Bei Patienten mit milder, mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz waren die Halbwertszeiten um annähernd zwei-, vier- resp. sechsfach gegenüber den Normalwerten erhöht. Bei diesen Patienten ist es möglich, dass sukzessive Infusionen, bis der Steady-state erreicht ist, in einer

Akkumulation von Hydroxypropylbetadex münden. Hydroxypropylbetadex wird durch Hämodialyse entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zu Itraconazol ließen keine besonderen Hinweise bezüglich Gen-toxizität, primärer Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität erkennen. Bei hohen Dosen wurden Wirkungen in Nebennierenrinde, Leber und dem mononukleären Phagozytensystem beobachtet, sie scheinen jedoch nur von geringer Relevanz für die vorgegebene klinische Anwendung zu sein.

Itraconazol verursacht bei Ratten und Mäusen in hohen Dosen einen dosisabhängigen Anstieg der maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität. Nach Langzeitgabe wurde bei jungen Hunden ein insgesamt verminderter Mineralgehalt der Knochen beobachtet und bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenplatte, Verdünnung der Zona compacta der großen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sempera 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Hydroxypropylbetadex
Propylenglycol
Salzsäure 36 %
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

Isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % zur Herstellung einer Infusionslösung:

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Itraconazol kann ausfallen, wenn Sempera Infusionslösung mit anderen Lösungen als der mitgelieferten 50 ml isotonischen Natriumchloridlösung 0,9 % verdünnt wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Sempera 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

2 Jahre

Isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % zur Herstellung einer Infusionslösung:

3 Jahre

Zubereitete Infusionslösung:

24 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Sempera 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % zur Herstellung einer Infusionslösung:

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Zubereitete Infusionslösung:

Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt die Verantwortung für die Lagerzeit und -bedingungen der zubereiteten Lösung vor Verabreichung beim Anwender, diese liegen normalerweise unter 24 Stunden bei 2 bis 8 °C, außer die Verdünnung der Infusionslösung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sempera 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

25 ml farblose, silikonisierte Typ-I-Glasampulle mit 25 ml Injektionslösung, die 250 mg Itraconazol enthält.

Isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % zur Herstellung einer Infusionslösung:

Flexibler Polypropylen-Infusionsbeutel ausgestattet mit je einer flexiblen Ein- und Auslassöffnung, der 52 bis 56 ml isotonische Natriumchloridlösung 0,9 % enthält.

Verbindungsleitung:

Verbindungsleitung (PVC-haltig) mit Zweigegehahn und Zwischenfilter.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Itraconazol kann ausfallen, wenn 25 ml Sempera 10 mg/ml Konzentrat mit anderen Lösungen als mit der 50 ml isotonischen Natriumchloridlösung 0,9 % verdünnt wird. Der **gesamte** Ampulleninhalt von 25 ml Sempera 10 mg/ml Konzentrat ist mit der isotonischen Natriumchloridlösung 0,9 % im Infusionsbeutel, der ausschließlich in Kombination mit Sempera 10 mg/ml Konzentrat zu verwenden ist, zu verdünnen. Nur Komponenten der Verkaufsverpackung (z.B. Infusionsbeutel, Verbindungsleitung mit Zweigegehahn und 0,2-µm-Zwischenfilter und die Sempera-Ampulle) dürfen verwendet werden. Sempera Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2). Vor dem Mischvorgang müssen das Sempera-Konzentrat und das Lösungsmittel (Natriumchloridlösung) visuell geprüft werden. Für die Herstellung der Injektionslösung dürfen nur klare Lösungen ohne Fremdpartikel verwendet werden.

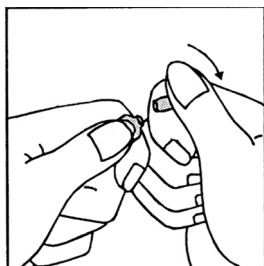
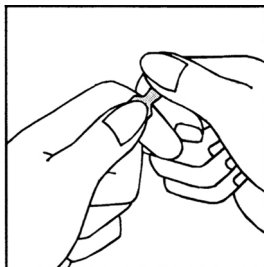
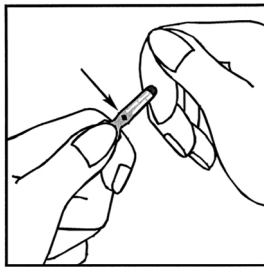
Die gesamte Menge des Sempera-Konzentrats muss in einem Zug langsam (bis zu 60 Sekunden) in den Natriumchloridbeutel injiziert werden. Während des Mischvorgangs kann Opaleszenz auftreten, die sich nach vorsichtigem Mischen klärt. Bei der visuellen Prüfung des Beutels nach dem Mischen und vor der Verabreichung können produktintrinsic Aggregate beobachtet werden. Diese Aggregate beeinflussen die Qualität des Produktes nicht. Um zu verhindern, dass die Aggregate in den Kreislauf des Empfängers der Infusion gelangen, muss die beiliegende Verbindungsleitung mit dem 0,2-µm-Zwischenfilter angewendet werden.

Sempera Infusionslösung soll entsprechend den folgenden Anweisungen angewendet werden:

Sempera® 10 mg/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Öffnen der Ampulle

Die Ampulle, wie auf den Abbildungen gezeigt, aufbrechen:



Öffnen der Verpackung des Infusionsbeutels

- Die äußere Verpackung an der Kerbe einreißen und den Infusionsbeutel entnehmen.

Spülvorgang vor Infusion

Um Kompatibilitätsprobleme zwischen Restmengen anderer Arzneimittel und Itraconazol zu vermeiden, muss der Katheter vor der Infusion durchgespült werden.

- Füllen Sie die Verbindungsleitung, die den 0,2-µm-Zwischenfilter enthält und mit dem Kit geliefert wird, mit steriler Natriumchloridlösung 0,9% und verbinden Sie sie sofort mit dem venösen Verweilkatheter.
- Spülen Sie die Verbindungsleitung aus dem Kit und den venösen Verweilkatheter mit steriler Natriumchloridlösung 0,9% durch.

Herstellung der Infusionslösung aus Sempera 10 mg/ml Konzentrat und der isotonischen Natriumchloridlösung 0,9%

- Jeder Bestandteil muss Raumtemperatur haben.

- Nur in dem dafür vorgesehenen **Infusionsbeutel** mischen.
- Unter aseptischen Bedingungen und zusätzlicher Verwendung einer entsprechend langen Nadel (sie wird nicht mit dem Kit geliefert), die gesamte Menge Sempera 10 mg/ml Konzentrat aus der Ampulle aufziehen und anschließend durch die selbstdichtende Einlassöffnung in den Infusionsbeutel spritzen.
- Die gesamte Menge (25 ml) Sempera 10 mg/ml Konzentrat in einem Zug langsam (bis zu 60 Sekunden) in den Beutel geben. Während des Mischvorgangs kann Opaleszenz auftreten. Das ist ein normales Phänomen, das verschwindet, nachdem die gesamten 25 ml des Sempera-Konzentrats im Natriumchlorid-Infusionsbeutel verdünnt und vorsichtig gemischt wurden. Die Nadel nach Einspritzen des Konzentrates in den Beutel entfernen.
- Sobald Sempera 10 mg/ml Konzentrat vollständig in den Beutel injiziert wurde, den Inhalt des Beutels behutsam mischen. Die Mischung wird klar, jedoch können intrinsische Aggregate (als faserige bis flockenähnliche, nicht-kristalline, weiße Partikel beschrieben) beobachtet werden. Diese Aggregate beeinflussen die Qualität des Produktes nicht.
- Die zubereitete Infusionslösung sollte sofort verwendet und vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden (siehe Abschnitte 6.3 und 6.4).

Infusion

- Die gemischte Lösung ist für die Infusion lediglich einer Einzeldosis bestimmt. Wenn die Lösung eine milchig weiße Farbe hat, die nach behutsamem Mischen nicht verschwindet, Fremdpartikel enthält oder der Infusionsbeutel beschädigt ist, darf sie nicht verabreicht werden.
- Der Infusionsbeutel sollte nun 25 ml Sempera 10 mg/ml Konzentrat und 50 ml

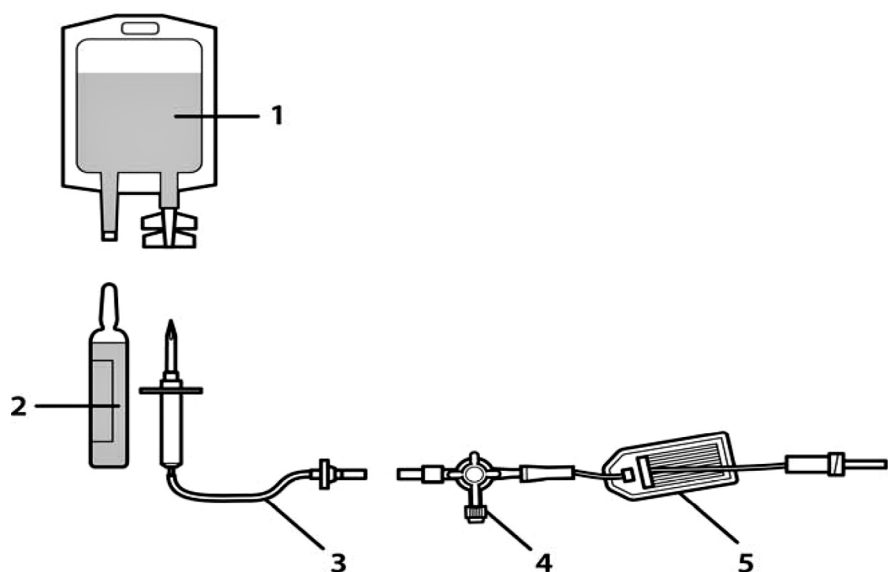
isotonische Natriumchloridlösung 0,9% enthalten.

- Hinweis: Eine Infusionsleitung mit Tropfenzählkammer wird nicht mit dem Kit zur Verfügung gestellt. Die Durchflusskontrolle (z. B. Rollklemme) an der Infusionsleitung schließen. Den abbrechbaren Teil vom Auslass-Port des Infusionsbeutels entfernen. Das Ansatzstück der Infusionsleitung unter aseptischen Bedingungen in die flexible Öffnung des Infusionsbeutels stecken.
- Die Durchflusskontrolle langsam lösen und die Tropfenzählkammer durch Zusammendrücken (Pumpen) halb füllen.
- Die Durchflusskontrolle öffnen bis jegliche Luft aus der Infusionsleitung entweichen ist.
- Die Sempera-Infusionslösung ist nun für die intravenöse Infusion am Patienten fertig.
- Die Infusionsgeschwindigkeit mit Hilfe einer Durchflusskontrolle (z. B. Rollklemme oder Infusionspumpe) auf 1 ml/min (ungefähr 25 Tropfen/min) einstellen.
- Dem Patienten in ungefähr einer Stunde **60 ml** der Infusionslösung verabreichen.
- Die Infusion nach Verabreichung von 60 ml stoppen.
- Es wurden somit 200 mg Itraconazol verabreicht.
- Die Leitungen entsprechend des unten beschriebenen Vorgangs spülen.

Spülvorgang nach Infusion

Um Kompatibilitätsprobleme zwischen Restmengen von Itraconazol und anderen Arzneimitteln zu vermeiden, die eventuell später über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden, ist der Katheter nach der Infusion gründlich durchzuspülen.

- Die Verbindungsleitung und den Katheter mit 15–20 ml einer separaten sterilen physiologischen Kochsalzlösung am Zweigegehahn, bis vor den 0,2-µm-Zwischenfilter, durchspülen.
- Über einen Zeitraum von 30 sec bis 15 min gleichmäßig spülen.



1. Beutel mit isotonischer Natriumchloridlösung 0,9%
2. Sempera 10 mg/ml Konzentrat Ampulle
3. Infusionsleitung mit Tropfenzählkammer (wird nicht mitgeliefert)
4. u. 5. Verbindungsleitung mit Zweigegehahn und Zwischenfilter

- Nach dem Spülen Infusions- und Verbindungsleitung sowie Infusionsbeutel entfernen und entsorgen.
- Das Sempera-Infusionsset nicht resterilisieren oder wiederverwenden.

- Um ein Ausfällen zu vermeiden, sollten andere Arzneimittel über den Katheter nur nach dessen Spülung verabreicht werden.
- Bei Verwendung eines Mehrkanal-Katheters dürfen andere Arzneimittel erst verabreicht werden, wenn die Sempera-Infusion beendet und der Katheter gespült wurde.

Siehe Abbildung auf Seite 6 (unten)

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

54832.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 14.01.2003

Datum der Verlängerung: 21.07.2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt