

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Itraconazol Heumann 100 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 224,31 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Kugelförmiges, gelblich-beiges Mikrogranulat in einer beidseitig undurchsichtigen, grünen Gelatine-Hartkapsel (Nr. 0).

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Vulvovaginale Candidiasis
- Orale Candidiasis,
- Dermatophytosen, durch Organismen verursacht, die anfällig für Itraconazol (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) sind, z.B. Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea manuum
- Pityriasis versicolor
- Onychomykose verursacht durch Hautpilz und/oder Hefen
- Systemische Candidiasis
- Kryptokokken-Infektionen (einschließlich Kryptokokken-Meningitis). Bei immungeschwächten Patienten, die an Kryptokokkose leiden, oder bei Patienten mit Kryptokokkose des ZNS ist Itraconazol nur angezeigt, sofern die in der Regel empfohlene Anfangsbehandlung ungeeignet oder unwirksam scheint
- Histoplasmose
- Aspergillose. Itraconazol kann für die Behandlung von Patienten mit invasiver Aspergillose eingesetzt werden, die Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B aufweisen.
- Erhaltungstherapie zur Verhinderung eines Rezidivs der zugrunde liegenden Pilzinfektion bei AIDS-Patienten, die sich als refraktär oder intolerant gegenüber first-line systemischer Anti-Pilz-Therapie gezeigt haben bzw. bei denen diese Therapie ungeeignet ist oder sich als unwirksam erwiesen hat.

Aufgrund der PK-Eigenschaften darf oral verabreichtes Itraconazol (Kapseln) nicht als Anfangsbehandlung bei Patienten verwendet werden, die an schweren, lebensbedrohlichen Formen von systemischer Mykose leiden. Orale Anwendungen sollten als Fortsetzungsbehandlung nach einer Anfangsbehandlung mit Itraconazol i. v. eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur korrekten Handhabung von antimykotischen Wirkstoffen müssen die offiziellen Richtlinien beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Siehe obenstehende Tabelle.

Anwendungsgebiete	Dosis	Behandlungsdauer
Gynäkologische Infektionen: – Vulvovaginale Candidiasis	200 mg 2 × täglich oder 200 mg 1 × täglich	1 Tag 3 Tage
Dermatologische/Ophthalmologische Anwendungen: – Pityriasis versicolor	200 mg 1 × täglich	7 Tage
– Tinea corporis, Tinea cruris	100 mg 1 × täglich oder 200 mg 1 × täglich	15 Tage oder 7 Tage ¹
– Tinea pedis, Tinea manuum	100 mg 1 × täglich	30 Tage
– Orale Candidiasis	100 mg 1 × täglich	15 Tage ¹

¹ Bei manchen immungeschwächten Patienten, z.B. bei neutropenischen, AIDS- oder Transplantationspatienten, kann eine verminderte Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Itraconazol vorkommen. In solchen Fällen muss die Dosis gegebenenfalls verdoppelt werden.

Onychomykose

Onychomykose kann mithilfe von Impuls- oder Dauertherapien behandelt werden.

Impulstherapie (siehe untenstehende Tabelle):

Eine Impulstherapie mit Itraconazol besteht aus der Einnahme von zwei Kapseln 2 × täglich (200 mg 2 × täglich) über eine Woche hinweg.

Für Fingernagelinfektionen werden zwei, für Zehennagelinfektionen drei Impulstherapien empfohlen. Zwischen den Impulstherapien sollte ein behandlungsfreier Zeitraum von jeweils drei Wochen liegen. Das klinische Ansprechverhalten ist an der Art des Nagelwachstums nach Abschluss der Behandlung zu erkennen.

Dauertherapie

3 Monate lang zwei Kapseln täglich (200 mg 1 × täglich).

Itraconazol wird schneller aus dem Blutplasma als aus Haut- und Nagelgewebe eliminiert. Das optimale klinische und mykologische Ansprechverhalten tritt zwei bis vier Wochen nach der Behandlung von Hautinfektionen beziehungsweise sechs bis neun Monate nach der Behandlung von Nagelinfektionen ein.

Systemische Mykose (Dosierung variiert je nach Infektionsauslöser)

Die Behandlungsdauer bei systemischen Pilzinfektionen sollte vom mykologischen und klinischen Ansprechverhalten auf die Therapie abhängig gemacht werden:

Siehe Tabelle auf Seite 2.

Magenuntersäuerung

Magenuntersäuerung beeinträchtigt die Resorption von Itraconazol. Informationen zu Patienten mit Achlorhydrie und Patienten, die Säuresekreptionshemmer oder säureneutralisierende medizinische Produkte einnehmen, finden Sie in Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Resorption bei AIDS- und neutropenischen Patienten kann zu niedrigem Itraconazol-Spiegel im Blut und Unwirksamkeit führen. In solchen Fällen können eine Überwachung der Blutwerte sowie erforderlichenfalls eine Nachjustierung der Dosis angezeigt sein.

Kinder und Jugendliche

Itraconazol darf aufgrund der unzulänglichen klinischen Daten zum pädiatrischen Gebrauch dieses Arzneimittels nicht an Kinder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die verfügbaren Daten zur oralen Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind unzulänglich. Bei der Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die verfügbaren Daten zur oralen Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind unzulänglich. Bei der Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Ort der Onychomykose	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8	Woche 9
Nur Zehennägel oder Zehennägel und Fingernägel	1. Impulszyklus	Keine Itraconazol-Behandlung			2. Impulszyklus	Keine Itraconazol-Behandlung			3. Impulszyklus
Nur Fingernägel	1. Impulszyklus	Keine Itraconazol-Behandlung			2. Impulszyklus				

Anwendungsgebiete	Dosis	Durchschn. Dauer	Anmerkungen
Aspergillose	200 mg 1 × täglich	2–5 Monate	Bei großbräumiger Infektion Dosis auf 200 mg 2 × täglich erhöhen.
Candidiasis	100–200 mg 1 × täglich	3 Wochen – 7 Monate	
Nicht meningeale Kryptokokkose	200 mg 1 × täglich	10 Wochen	Erhaltungsbehandlung (meningeale Fälle): 200 mg 1 × täglich
Kryptokokken-Meningitis	200 mg 2 × täglich	2–6 Monate	
Histoplasmose	200 mg 1 × täglich bis 200 mg 2 × täglich	8 Monate	

Die simultane Verabreichung von Itraconazol Heumann und folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.5):

- CYP3A4 metabolisierte Substrate, die das QT-Intervall verlängern können, wie z. B.: Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin, sind kontraindiziert mit Itraconazol Heumann. Eine simultane Verabreichung kann zu erhöhten Blutplasmakonzentrationen dieser Substrate führen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls sowie in seltenen Fällen Torsade de pointes verursachen kann.
- CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA Reduktase-Hemmer, wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
- Triazolam und oral verabreichtes Midazolam.
- Ergotalkaloide, wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylethylergometrin (Methylethylergonovin).
- Eletriptan.
- Nisoldipin.

Itraconazol Heumann darf nicht an Patienten verabreicht werden, die Anzeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie kongestive Herzinsuffizienz (CHF) in der Gegenwart oder ihrer Krankengeschichte aufweisen, es sei denn, es besteht die Notwendigkeit der Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerer Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Itraconazol Heumann darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (außer bei vitaler Indikation). Siehe hierzu Abschnitt 4.6.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itraconazol Heumann behandelt werden, sollten geeignete Verhütungsmaßnahmen angewendet werden. Die Verhütungsmaßnahmen sollten fortgesetzt werden, bis die nächste Menstruationsblutung nach der Itraconazoltherapie einsetzt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuzallergie

Bezüglich einer Kreuzallergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen keine Informationen vor. Itraconazol Heumann sollte 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 Auswurfraction 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 Hartkapseln 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 Itraconazol Heumann 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 Herzkrankheiten 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 Itraconazol Heumann abgebrochen werden. Calciumkanalblocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Calciumkanalblockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Calciumkanalblockern wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Nach Einnahme von Itraconazol 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 Itraconazol Heumann 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 Itraconazol Heumann 100 mg Hartkapseln beeinträchtigt. Bei gleichzeitiger Behandlung mit säureneutralisierenden Arzneimitteln (z. B. Aluminiumhydroxid) sollten diese frühestens zwei Stunden nach der Einnahme von Itraconazol Heumann 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 Itraconazol Heumann mit einem Cola-Getränk einnehmen.

Anwendung bei Kindern

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei pädiatrischen Patienten vor. Itraconazol Heumann darf 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 Itraconazol bei älteren Menschen vor. Itraconazol Heumann darf 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 Organtransplantation) kann die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Itraconazol Heumann herabgesetzt sein.

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird davon abgeraten, Itraconazol Heumann zur Einleitung der Behandlung von Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektion einzusetzen.

AIDS-Patienten

Bei AIDS-Patienten, die aufgrund einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmosis oder Kryptokokkose (mit oder ohne Meningitis) behandelt wurden und die rezidivgefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die auf die Behandlung mit Itraconazol Heumann zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol Heumann 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 Itraconazol Heumann 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 subthera-

peutischen Plasmakonzentrationen von Itraconazol und damit Therapieversagen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Resorption von Itraconazol beeinträchtigen

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol Heumann 100 mg Hartkapseln (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Metabolisierung von Itraconazol beeinträchtigen

Itraconazol wird im Wesentlichen durch das Cytochrom CYP3A4 metabolisiert.

Es wurden Wechselwirkungsstudien mit den starken CYP3A4-Induktoren Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin durchgeführt, die als stark wirksame Induktoren dieses Enzyms gelten. Da sich die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol bei diesen Studien in einem solchen Ausmaß dezimiert hatte, dass die Wirksamkeit möglicherweise stark eingeschränkt war, wird die Kombination von Itraconazol mit diesen starken Enzyminduktoren nicht empfohlen. Für andere Enzyminduktoren, wie Carbamazepin, Hypericum perforatum (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid, können ähnliche Wirkungen angenommen werden, jedoch liegen hierzu keine offiziellen Studiendaten vor.

Starke Hemmer dieser Enzyme, wie Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin und Erythromycin, können zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Itraconazol führen.

Auswirkungen von Itraconazol auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel

Itraconazol kann die Metabolisierung von Arzneimitteln hemmen, die von der Cytochrom-Familie 3A metabolisiert werden. Dies kann zu einem Anstieg und/oder einer Verlängerung der Wirkung, einschließlich Nebenwirkungen, führen. Bei simultaner Anwendung anderer Arzneimittel sollten die entsprechenden Produkthinweise zur Art der Metabolisierung beachtet werden. Nach Abschluss der Behandlung sinken die Itraconazol-Plasmakonzentrationen je nach Dosierung und Behandlungsdauer langsam ab (siehe Abschnitt 5.2). Dies sollte bei der Überprüfung der Hemmwirkung von Itraconazol auf andere, simultan verabreichte Arzneimittel berücksichtigt werden.

Beispiele sind:

Folgende Arzneimittel sind kontraindiziert mit Itraconazol:

- Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin sind kontraindiziert mit Itraconazol, da bei simultaner Verabreichung erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Substrate auftreten können, welche Verlängerungen des QT-Intervalls sowie selten Torsade de pointes verursachen können.
- CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA Reduktase-Hemmer, wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
- Triazolam und oral verabreichtes Midazolam.

- Ergotalkaloide, wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylethylergometrin (Methylethylergonovin).
- Eletriptan.
- Nisoldipin.

Durch das erhöhte Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz ist bei simultaner Verabreichung von Itraconazol und Calciumkanal-Hemmern Vorsicht geboten. Neben möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen im Zusammenhang mit dem für die Metabolisierung von Arzneimitteln zuständigen Enzym CYP3A4 können Calciumkanal-Hemmer negative inotrope Auswirkungen haben, die mit jenen von Itraconazol akkumulieren könnten.

Folgende Arzneimittel sollten nur mit Vorsicht und bei gleichzeitiger Überwachung ihrer Plasmakonzentrationen, Wirkungen und Nebenwirkungen angewendet werden. Bei simultaner Verabreichung mit Itraconazol sollte deren Dosierung erforderlichenfalls herabgesetzt werden.

- Oral verabreichte, blutverdünnende Medikamente.
- HIV-Protease-Hemmer wie Indinavir, Ritonavir und Saquinavir.
- Bestimmte antineoplastische Mittel wie Busulphan, Docetaxel, Trimetrexat und Vincaalkaloide.
- Durch CYP3A4 metabolisierte Calciumkanal-Hemmer, wie Dihydropyridine und Verapamil.
- Bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Rapamycin (auch bekannt als Sirolimus) und Tacrolimus.
- Bestimmte Glucocorticosteroide, wie Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Methylprednisolon.
- Digoxin (mittels P-Glycoprotein-Hemmung).
- Andere: Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Buspiron, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Eletriptan, Fentanyl, Halofantrin, Midazolam i.v., Reboxetin, Rapaglinid, Rifabutin

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

Bei Itraconazol konnte keine induzierende Wirkung auf die Metabolisierung von Ethinylestradiol und Norethisteron beobachtet werden.

Auswirkung auf die Proteinbindung

In vitro-Studien haben gezeigt, dass zwischen Itraconazol und Imipramin, Propranolol, Diazepam, Cimetidin, Indometacin, Tolbutamid und Sulfamethazin keine Wechselwirkungen auftreten, welche die Plasmaproteinbindung betreffen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Bisher liegen nur sehr begrenzte Informationen zur Anwendung von Itraconazol-haltigen Hartkapseln 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 Itraconazol-haltigen 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 gegen vulvo-vaginale Candidiasis – zeigen im Vergleich zu den Kontrollpersonen, die keinem Teratogen ausgesetzt waren, kein erhöhtes Risiko für Missbildungen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol Heumann einnehmen, sollten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung der jeweiligen Verhütungsmethode sollte bis zur nächsten Menstruationsblutung nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol Heumann fortgesetzt werden.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr kleinen Mengen über die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte der Nutzen einer Behandlung mit Itraconazol Heumann 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 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 Itraconazol-haltigen Hartkapseln und/oder spontan nach Markteinführung unter allen Darreichungsformen berichtet.

In klinischen Studien mit 2.104 Patienten, die gegen Dermato- oder Onychomykosen mit Itraconazol behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gastrointestinales, dermatologisches oder hepatisches Ursprungs.

In der untenstehenden Tabelle sind alle bekannten Nebenwirkungen gemäß Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit untergliedert. Hierzu wurden folgende Definitionen herangezogen:

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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Daten verfügbar.

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden.

Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Selten</i>	Leukopenie
<i>Sehr selten</i>	Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Hypersensitivität*
<i>Nicht bekannt</i>	anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Nicht bekannt</i>	Hypokaliämie, Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Gelegentlich</i>	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie
<i>Selten</i>	Hypoästhesie
<i>Nicht bekannt</i>	periphere Neuropathie*
Augenerkrankungen	
<i>Selten</i>	Sehstörungen
<i>Nicht bekannt</i>	Verschwommensehen und Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Selten</i>	Tinnitus
<i>Nicht bekannt</i>	vorübergehender oder bleibender Hörverlust*
Herzkrankungen	
<i>Nicht bekannt</i>	kongestive Herzinsuffizienz*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
<i>Nicht bekannt</i>	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen, Übelkeit
<i>Gelegentlich</i>	Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Verstopfung, Störung des Geschmacksempfindens, Blähungen
<i>Selten</i>	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Hyperbilirubinämie, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase
<i>Selten</i>	erhöhte Leberenzymwerte
<i>Nicht bekannt</i>	akutes Leberversagen*, Hepatitis, Hepatotoxizität*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Hautausschlag
<i>Gelegentlich</i>	Urtikaria, Alopezie, Pruritus
<i>Nicht bekannt</i>	toxische epidermische Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Nicht bekannt</i>	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	
<i>Selten</i>	Pollakisurie
<i>Nicht bekannt</i>	Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Gelegentlich</i>	Menstruationsstörungen
<i>Nicht bekannt</i>	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Gelegentlich</i>	Ödem
<i>Selten</i>	Fieber

* siehe Abschnitt 4.4

Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme 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: Antimykotikum zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivat.

ATC Code: J02A C02

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die fungale 14 α -Demethylase und erwirkt infolge den Ergosterol-Abbau sowie die Unterbrechung der durch Pilze verursachten Membransynthese.

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Beziehung

Die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Beziehung bei Itraconazol, sowie bei Triazolen im Allgemeinen, ist nur unzulänglich erforscht, wobei sich die Komplexität zusätzlich durch die begrenzte Erforschung der antifungalen Pharmakokinetik erhöht.

Resistenzmechanismus/en

Die Resistenz von Pilzen gegen Azole wächst offensichtlich langsam und ist häufig auf mehrere genetische Mutationen zurückzuführen. Nachweislich konnten folgende Mechanismen beobachtet werden:

- Überexpression von *ERG11*, jenem Gen, das für die Codierung der 14- α -Demethylase (das Zielenzym) verantwortlich ist.
- Punktmutationen in *ERG11*, die eine reduzierte 14- α -Demethylase-Affinität für Itraconazol zur Folge haben.
- Überexpression von Arzneimitteltransportern, die einen erhöhten Abtransport von Itraconazol aus Pilzzellen zur Folge haben (d.h. Elimination von Itraconazol aus dem Zielbereich).
- Kreuzresistenz. Kreuzresistenzen unter Zugehörigen der Arzneimittelklasse der Azole wurden bei *Candida*-Spezies beobachtet, obwohl eine Resistenz gegen eine Substanz dieser Klasse nicht zwingend eine Resistenz gegen andere Azole mit sich bringt.

Grenzwerte

Mithilfe von EUCAST-Methoden wurden bislang keine Grenzwerte für Itraconazol bei Pilzinfektionen festgelegt.

Unter Anwendung von CLSI-Methoden wurden ausschließlich Grenzwerte für Itraconazol bei oberflächlichen mykotischen Infektionen durch *Candida*-Spezies festgelegt. Die CLSI-Grenzwerte betragen: empfindlich $\leq 0,125$ mg/l und resistent ≥ 1 mg/l.

Die Prävalenz erworbener Resistenz kann geographisch sowie bei bestimmten Spezies zeitlich variieren. Lokale Informationen über Resistenz sind wünschenswert, insbesondere im Zusammenhang mit der Behandlung von schweren Infektionen. Erforderlichenfalls sollte fachmännischer Rat eingeholt werden, wenn die lokale Resistenzprävalenz die Nützlichkeit des Wirk-

stoffs bei zumindest manchen Infektionsarten in Frage stellt.

Die *In vitro*-Empfindlichkeit von Pilzen auf Itraconazol hängt von der Inokulumgröße, der Inkubationstemperatur, der Wachstumsphase der Pilze sowie vom benutzten Kulturmedium ab. Aus diesen Gründen kann die Mindesthemmkonzentration von Itraconazol stark variieren. Die in der untenstehenden Tabelle aufgeführten Daten zur Empfindlichkeit basieren auf $MIC_{90} < 1$ mg Itraconazol/l. Zwischen *In vitro*-Empfindlichkeit und klinischer Wirksamkeit besteht kein Zusammenhang.

Hinlänglich als empfindlich bekannte 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> (ehem. <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>Trichosporum</i> spp.

Spezies, für welche erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte

<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³

Inhärent resistente Organismen

<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 nach Rückkehr von Fernreisen außerhalb Europas angetroffen werden.

² Es gibt Berichte über Itraconazol-resistente *Aspergillus fumigatus*-Stämme.

³ Natürliche, zwischenzeitliche Empfindlichkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die Pharmakokinetik von Itraconazol wurde an gesunden Probanden, speziellen Populationen sowie Patienten nach Einfach- und Mehrfachdosen erforscht. Itraconazol wird generell schnell resorbiert. Die höchsten

Plasmakonzentrationen wurden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Itraconazol wird weitgehend von der Leber in eine große Vielzahl an Metaboliten metabolisiert. Der wichtigste Metabolit ist Hydroxy-Itraconazol, dessen Plasmakonzentrationen circa doppelt so groß sind wie jene von unverändertem Itraconazol. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol beträgt rund 17 Stunden nach einer Einzeldosis und erhöht sich nach wiederholten Gaben auf 34–42 Stunden. Itraconazol weist eine nicht lineare Pharmakokinetik auf, wodurch sich Itraconazol bei Mehrfachdosen im Plasma akkumuliert. Steady state-Konzentrationen werden im Allgemeinen innerhalb von circa 15 Tagen erreicht, wobei die C_{max} - und AUC-Werte 4- bis 7-mal höher sind als jene, die nach Einzeldosen beobachtet wurden. 7 Tage nach Beenden der Behandlung lässt sich Itraconazol im Plasma nicht mehr nachweisen. Die Clearance von Itraconazol sinkt bei hohen Dosen aufgrund der Metabolisierungssättigung der Leber. Itraconazol wird innerhalb einer Woche in Form von inaktiven Metaboliten zu 35 % mit dem Urin und zu circa 54 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Resorption

Itraconazol wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Die höchsten Plasmakonzentrationen des Arzneimittels in unveränderter Form werden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Bei Itraconazol konnte eine absolute Bioverfügbarkeit von rund 55 % beobachtet werden. Die optimale orale Bioverfügbarkeit wird durch die Einnahme der Kapseln unmittelbar nach einer Hauptmahlzeit erzielt.

Verteilung

Itraconazol wird im Plasma größtenteils an Proteine (99,8 %) gebunden, wobei Albumin die wichtigste Bindungskomponente darstellt (99,6 % für den Hydroxy-Metaboliten). Es weist zudem eine ausgeprägte Lipid-Affinität auf. Im Plasma ist Itraconazol nur zu 0,2 % als freie Substanz vorhanden. Itraconazol ist augenscheinlich in großen Mengen im Körper verteilt (> 700 l), was auf eine großräumige Verteilung in den Geweben schließen lässt: In Lunge, Niere, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln wurden 2- bis 3-mal so hohe Konzentrationen gefunden wie die entsprechenden Konzentrationen im Plasma. Im Zuge von Messungen bei Hunden der Rasse Beagle lag das Gehirn-Plasma-Verhältnis bei circa 1 : 1. Im Vergleich zum Plasma ist die Absorption durch Keratingewebe, insbesondere durch die Haut, bis zu 4-mal stärker.

Biotransformation

Itraconazol wird weitgehend von der Leber in eine große Vielzahl an Metaboliten metabolisiert. Einer der wichtigsten Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, welcher *in vitro* eine mit Itraconazol vergleichbare, antimykotische Wirkung hat. Im Vergleich zu Itraconazol weist Hydroxy-Itraconazol circa doppelt so hohe Plasmakonzentrationen auf. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wichtigste, an der Metabolisierung von Itraconazol beteiligte Enzym ist.

Elimination

Itraconazol wird innerhalb einer Woche in Form von inaktiven Metaboliten zu 35 % mit dem Urin und zu circa 54 % mit den Fäzes ausgeschieden. Der Anteil der Ausscheidung der Muttersubstanz über die Nieren liegt bei unter 0,03 % der Dosis, wohingegen die Ausscheidung des Arzneimittels in unveränderter Form über die Fäzes zwischen 3 und 18 % der Dosis variiert. Die Clearance von Itraconazol sinkt bei hohen Dosen aufgrund der Metabolisierungssättigung der Leber.

Im Vergleich zum Plasma ist die Absorption von Itraconazol durch Keratingewebe, insbesondere durch die Haut, 4-mal stärker, wobei die Itraconazol-Elimination mit der Hautregenerierung in Zusammenhang steht. 7 Tage nach Beenden der Behandlung lässt sich Itraconazol im Plasma nicht mehr nachweisen, wohingegen in der Haut über 2 bis 4 Wochen nach der 4-wöchigen Behandlung hinweg therapeutische Mengen des Arzneimittels festgestellt werden können. Eine Woche nach Behandlungsbeginn konnte Itraconazol im Nagelkeratin nachgewiesen werden, wobei der Wirkstoff nach einer 3-monatigen Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorhanden war.

Spezielle Populationen

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es wurde eine pharmakokinetische Studie mit einer Einzeldosis von 100 mg Itraconazol (eine 100 mg Kapsel) an 6 gesunden und 12 zirrhotischen Probanden durchgeführt. Zwischen diesen beiden Gruppen konnten keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich AUC_∞ beobachtet werden. Es wurde eine statistisch relevante Reduktion des durchschnittlichen C_{max}-Werts (47 %) sowie eine Verdopplung der Eliminationshalbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol bei zirrhotischen Probanden im Vergleich zu den gesunden Probanden festgestellt.

Zu Langzeitanwendungen von Itraconazol bei zirrhotischen Patienten liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die verfügbaren Daten zur oralen Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind unzulänglich. Bei der Anwendung des Arzneimittels in dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten über Itraconazol deuten auf keine Anzeichen von Genotoxizität, primäre Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hin. In hohen Dosen wurden Auswirkungen auf die Nebennierenrinde, die Leber sowie das mononukleare Phagozytensystem beobachtet, die jedoch wenig Relevanz für die beabsichtigte klinische Anwendung zu haben scheinen. Es wurde festgestellt, dass Itraconazol in hohen Dosierungen bei Ratten und Mäusen einen dosisbezogenen Anstieg der maternalen Toxizität, der Embryotoxizität sowie

der Teratogenität verursacht. Bei Junghunden wurde nach Langzeitverabreichung von Itraconazol eine globale Verringerung der Knochenmineraldichte beobachtet sowie bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenscheiben, eine Ausdünnung der Zona Compacta der langen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Zucker-Stärke-Pellets
Poloxamer
Hypromellose 6 cP

Kapsel (beidseitig)
Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Chinolingelb (E 104)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminiumblister

Packungen mit 4, 6, 7, 14, 15, 16, 18, 28, 30, 32 oder 60 Hartkapseln.

Klinikpackungen mit 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

76776.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
31.05.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14.05.2012

10. Stand der Information

03/2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt