

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Sempera® Liquid 10 mg/ml**

Wirkstoff: Itraconazol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Sempera Liquid enthält 10 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil:

Sorbitol E 420 (190 Mikroliter pro ml).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Sempera Liquid ist eine klare, gelb bis leicht bernsteinfarbene Lösung mit einem Geruch nach Kirschen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Sempera Liquid ist angezeigt:

- zur Behandlung von oralen und/oder ösophagealen Candidosen bei HIV-positiven oder anderen immunsupprimierten Patienten.
- zur Prophylaxe von Systemmykosen, für die eine Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol zu erwarten ist und für die die Standardtherapie als nicht geeignet angesehen wird; bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder bei Patienten, die sich einer Knochenmarkstransplantation unterziehen und bei denen eine Neutropenie (d. h. < 500 Zellen/ μ l) zu erwarten ist. Zur Prävention der Aspergillose liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur unzureichende klinische Daten zur Wirksamkeit vor.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Um eine optimale Resorption zu erreichen, sollte Sempera Liquid ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden (die Patienten sollten dazu angehalten werden, mindestens 1 Stunde nach Einnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen).

Zur Behandlung von oralen und/oder ösophagealen Candidosen soll der Mund (ca. 20 Sekunden) mit der Lösung ausgespült und diese dann heruntergeschluckt werden. Nach dem Schlucken sollte der Mund nicht nachgespült werden.

- Behandlung von oralen und/oder ösophagealen Candidosen:
Eine Woche lang 200 mg Itraconazol (= 2 Messbecher) pro Tag, vorzugsweise auf zwei Einnahmen verteilt oder alternativ als einmalige Einnahme. Falls nach einer Woche keine Besserung eingetreten ist, sollte die Behandlung noch eine weitere Woche lang fortgeführt werden.

- Behandlung von Fluconazol-resistenten oralen und/oder ösophagealen Candidosen:
Zwei Wochen lang 100–200 mg Itraconazol (= 1–2 Messbecher) zweimal täglich.
Falls nach zwei Wochen keine Besserung eingetreten ist, sollte die Behandlung für weitere zwei Wochen fortgeführt werden.
Falls sich keine Anzeichen einer Besserung zeigen, sollte die tägliche Dosis von 400 mg Itraconazol nicht länger als 14 Tage gegeben werden.
- Prophylaxe von Pilzinfektionen:
5 mg/kg KG täglich, aufgeteilt auf zwei Einnahmen. In klinischen Studien wurde die Prophylaxe-Behandlung unmittelbar vor der Zytostatikatherapie und im Allgemeinen eine Woche vor der Transplantation begonnen. Fast alle nachgewiesenen Systemmykosen traten bei Patienten mit neutrophilen Granulozytenwerten unter 100 Zellen/ μ l auf. Die Behandlung wurde bis zur Normalisierung der neutrophilen Granulozyten (d. h. > 1000 Zellen/ μ l) fortgeführt.

Pharmakokinetische Parameter in klinischen Studien bei Patienten mit Neutropenie zeigten erhebliche individuelle Unterschiede. Besonders bei bestehenden gastrointestinalen Störungen, Diarrhö und während langer Behandlungszyklen mit Sempera Liquid sollten Blutspiegelkontrollen erwogen werden.

Anwendung bei Kindern

Da zur Behandlung von Kindern mit Sempera Liquid nur begrenzt klinische Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Prophylaxe von Pilzinfektionen: Daten zur Wirksamkeit bei Kindern mit Neutropenie liegen nicht vor. Sicherheitsdaten zur Dosierung von 5 mg/kg KG täglich, aufgeteilt auf zwei Einnahmen, sind nur begrenzt verfügbar (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei älteren Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Sempera Liquid nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Sempera Liquid behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Itraconazol oder einen der sonstigen Bestandteile darf Sempera Liquid nicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel mit Sempera Liquid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- über CYP3A4 metabolisierte Substanzen, die das QT-Intervall verlängern können, wie z. B. Astemizol, Bepridil, Chinidin, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Sertindol und Terfenadin. Eine gemeinsame Anwendung kann zu erhöhten Plasma-Konzentrationen dieser Substanzen führen und dies wiederum zu QT-Intervall-Verlängerung und seltenem Auftreten von Torsade de pointes.
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
- Mutterkorn-Alkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin und Methylethylergometrin
- Eletriptan
- Nisoldipin

Sempera Liquid darf Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerer Infektionen nicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Schwangerschaft darf Sempera Liquid nur bei vitaler Indikation angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die AnwendungKreuzallergie

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

Kardiale Wirkungen

Eine Untersuchung an gesunden Probanden hat ergeben, dass die intravenöse Gabe von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction führte.

Es wurde gezeigt, dass Itraconazol negativ inotrope Effekte hat und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol in Verbindung gebracht. Da in Spontanberichten häufiger bei einer Gesamttagesdosis von 400 mg über Herzinsuffizienz berichtet wurde als bei niedrigeren Tagesdosen, ist anzunehmen, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der verabreichten Gesamttagesdosis von Itraconazol ansteigen könnte.

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit Sempera Liquid behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie

Schweregrad der Indikation, Dosierung und Dauer der Behandlung sowie die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. 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 Liquid 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 Liquid 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 Liquid 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 zur Behandlung von Kindern mit Sempera Liquid nur begrenzt klinische Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Anwendung bei älteren Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Sempera Liquid nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Sempera Liquid behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Leberinsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur

begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht verabreicht werden.

Prophylaxe bei Patienten mit Neutropenie

In klinischen Studien trat Diarrhö als häufigste Nebenwirkung auf. Diese Störung des Gastrointestinaltrakts kann die Absorption beeinträchtigen und die mikrobiologische Flora verändern, wodurch möglicherweise eine Pilzkolonisation begünstigt wird. In diesem Fall sollte ein Absetzen der Behandlung mit Sempera Liquid erwogen werden.

Behandlung von Patienten mit schwerer Neutropenie

Sempera Liquid zur Behandlung oraler und/oder ösophagealer Candidosen wurde nicht bei Patienten mit schwerer Neutropenie untersucht. Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird Sempera Liquid nicht zur Initialbehandlung von Patienten mit einem unmittelbaren Risiko einer System-Candidose empfohlen.

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 Liquid 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 gegen Itraconazol empfindlich sind. Daher muss vor Beginn einer Itraconazol-Therapie ein Sensitivitätstest durchgeführt werden.

Wechselwirkungspotential

Bei Anwendung von Sempera Liquid 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.

Sempera Liquid enthält Sorbitol und sollte von Patienten mit der seltenen hereditären

Fructose-Intoleranz nicht eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Bioverfügbarkeit von Itraconazol beeinflussen:

Itraconazol wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 metabolisiert. Interaktionsstudien wurden mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin, die als stark wirksame Induktoren dieses Enzyms gelten, durchgeführt. Da in diesen Studien die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol so stark vermindert wird, dass es zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Wirksamkeit kommen könnte, wird die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit diesen potenten Enzyminduktoren nicht empfohlen. Für andere Enzyminduktoren, wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid, können ähnliche 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 Cytochrom-3A-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 fallen nach Behandlungsende die Itraconazol-Plasmakonzentrationen allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Dieses sollte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung von Itraconazol auf Begleitmedikamente berücksichtigt werden.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel mit Itraconazol ist kontraindiziert:

- Astemizol, Bepidil, Chinidin, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Sertindol und Terfenadin sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Sempera Liquid kontraindiziert, weil die gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen kann und dies wiederum zu QT-Intervall-Verlängerung und seltenem Auftreten von Torsade de pointes.
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
- Mutterkorn-Alkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylethylergometrin (Methylethylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Wegen des erhöhten Risikos einer dekompensierten Herzinsuffizienz ist bei gleich-

zeitiger Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern Vorsicht geboten. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung des Arzneimittel-metabolisierenden Enzyms CYP3A4 können Kalziumkanalblocker negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können.

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

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

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

Sempera Liquid 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 –

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

* siehe Abschnitt 4.4

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 Liquid behandelt werden, sollten geeignete kontrazeptive Maßnahmen bis zur nächsten Menstruation nach Behandlungsende ergreifen.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher darf Sempera Liquid während der Stillzeit nicht angewendet 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 und Bedienen von Maschinen muss die Möglichkeit von Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die unter bestimmten Bedingungen auftreten können, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei annähernd 9% der Patienten wurden unter Einnahme von Itraconazol unerwünschte Ereignisse beobachtet. Bei Patienten mit einer verlängerten (annähernd 1 Monat) durchgehenden Behandlung war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen höher (ungefähr 15%). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinales, hepatisches und dermatologisches Ursprungs.

Die Tabelle auf Seite 3 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)

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit von Sempera Liquid wurde anhand von 250 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren, die an fünf offenen klinischen Studien teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten wenigstens eine Dosis Sempera Liquid zur Prophylaxe von Pilzinfektionen oder zur Behandlung oraler Candidosen oder systemischer Pilzinfektionen und lieferten die Sicherheitsdaten.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen nur begrenzt Daten über die Folgen einer Aufnahme hoher Dosen von Itra-

conazol bei Patienten vor. Bei Patienten, die entweder 1000 mg Sempera Liquid oder bis zu 3000 mg Itraconazol als Kapseln eingenommen hatten, war das Nebenwirkungsprofil ähnlich dem bei empfohlenen Dosen.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme kann eine Magenspülung durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann Aktivkohle verabreicht werden. Itraconazol ist nicht dialysierbar. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Antimykotika, Triazolderivate.
ATC-Code: J02AC02

Wirkweise

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

PK/PD-Beziehung

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

Resistenzmechanismen

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

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

Breakpoints

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

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

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann örtlich und im Verlauf der Zeit für selektierte Spezies variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung

schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit der Pilze gegen Itraconazol hängt von der 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 MHK₉₀ < 1 mg Itraconazol/l. Es besteht keine Korrelation zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und klinischer Wirksamkeit.

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

¹ Diese Organismen können 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.

Kinder und Jugendliche

Die Verträglichkeit und Sicherheit der Itraconazol-Lösung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen wurde 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, anormale Leberfunktion und Bauchschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale
Die Pharmakokinetik von Itraconazol wurde an gesunden Probanden, in speziellen Gruppen und Patienten nach einfacher und wiederholter Gabe untersucht.

Resorption

Nach Einnahme der oralen Lösung wird Itraconazol schnell resorbiert. Spitzenplasmaspiegel von unverändertem Wirkstoff werden innerhalb von 2,5 Stunden nach oraler Verabreichung unter Nüchternkonktion erreicht. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme beträgt die absolute Bioverfügbarkeit ungefähr 55 % und steigt um 30 %, wenn die Lösung in nüchternem Zustand eingenommen wird.

Verteilung

Der Großteil von Itraconazol wird an Plasmaproteine gebunden (99,8 %), mit Albumin als Hauptbindungsprotein (99,6 % für den Hydroxymetaboliten). Es hat zudem eine ausgeprägte Affinität zu Lipiden. Itraconazol liegt nur zu 0,2 % als freie Substanz im Plasma vor. Itraconazol hat ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (> 700 l), was eine extensive Gewebeerzeugung vermuten lässt: Die gefundenen Konzentrationen in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln waren zwei- bis dreimal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen. Das Hirn-Plasma-Verhältnis betrug in Beagle-Hunden ca. 1. Die Aufnahme in keratinöses Gewebe, besonders in Haut, ist bis zu viermal höher als in Plasma.

Biotransformation

Itraconazol wird extensiv in der Leber metabolisiert, wobei eine Vielzahl von Metaboliten entsteht. Einer der Haupt-Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, der *in-vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität wie Itraconazol besitzt. Die Plasmakonzentrationen von Hydroxy-Itraconazol sind ungefähr zweimal höher als die von Itraconazol. Wie in *In-vitro*-Studien gezeigt wurde, ist CYP3A4 das Enzym, das hauptsächlich an der Metabolisierung von Itraconazol beteiligt ist.

Ausscheidung

Itraconazol wird als inaktiver Metabolit innerhalb einer Woche zu ca. 35 % über den Urin und zu ca. 54 % mit den Fäzes ausgeschieden. Die Ausscheidung der Muttersubstanz über die Nieren beträgt weniger als 0,03 % der Dosis, während die fäkale Ausscheidung der unveränderten Substanz zwischen 3 und 18 % der Dosis variiert. Aufgrund einer Absättigung des Leber-Stoffwechsels nimmt die Itraconazol-Clearance mit höherer Dosis ab.

Linearität/Nicht-Linearität

Aufgrund der nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei Mehrfachdosierung. Steady-state-Konzentrationen werden im Allgemeinen innerhalb von 15 Tagen erreicht, mit 4- bis 7-fach höheren C_{max} - und AUC-Werten, als nach einer Einzeldosis gesehen werden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol nach wiederholter Dosierung beträgt ca. 40 Stunden.

Spezielle Gruppen

Leberinsuffizienz

Es wurde eine pharmakokinetische Studie durchgeführt, bei der 6 gesunden Probanden und 12 zirrhotischen Patienten jeweils eine Einzeldosis von 100 mg Itraconazol (eine 100 mg Kapsel) gegeben wurde. Zwischen beiden Gruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der AUC_∞ gesehen. Bei den zirrhotischen Patienten wurde im Vergleich zu den gesunden Probanden eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren C_{max} (47 %) und ein zweifacher Anstieg der Eliminationshalbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol beobachtet. Zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei zirrhotischen Patienten liegen keine Daten vor.

Niereninsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zu Itraconazol ließen keine besonderen Hinweise bezüglich Genotoxizität, primärer Kanzerogenität 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 in Ratten

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex
Sorbitol E 420 (Ph. Eur.)
Propylenglycol
Kirscharoma 1 (enthält 1,2-Propylenglycol E 1520 und Essigsäure E 260)
Kirscharoma 2 (enthält 1,2-Propylenglycol E 1520 und Milchsäure E 270)
Karamell
Saccharin-Natrium
Salzsäure 36 %
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- des Fertigarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
- des Fertigarzneimittels nach Anbruch des Behältnisses: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

150 ml Braunglasflasche mit einem kindersicheren Polypropylen-Schraubverschluss und einem LDPE-Einsatzring.
Messbecher mit einer Graduierung von 10 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch und die Handhabung

Hinweise zum Öffnen der Flasche:
Die Flasche mit dem kindersicheren Verschluss kann folgendermaßen geöffnet werden:
Drücken Sie den Schraubverschluss aus Polypropylen nach unten und drehen Sie ihn gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

39682.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.10.1997/22.12.2006

Sempera® Liquid 10 mg/ml



10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt