

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstige Bestandteile: Enthält Sucrose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche, rote, blickdichte Hartgelatine-kapsel (Größe 0)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Itraconazol ist zur Therapie der folgenden Pilzinfektionen angezeigt, wenn angenommen wird, dass diese empfindlich sind: Vulvovaginale Candidose, orale Candidose, Pityriasis versicolor, Dermatomykosen (wie z. B. Tinea corporis/cruris/pedis/manus), Onychomykosen (verursacht durch Dermatophyten und Hefen).

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch antimykotischer Arzneistoffe sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln sind zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sollten direkt nach dem Essen eingenommen werden.

Die Hartkapseln sollten unzerkaut geschluckt werden.

Erwachsene:

Vulvovaginale Candidose

200 mg morgens und 200 mg abends für 1 Tag.

Orale Candidose

100 mg 1-mal täglich über 2 Wochen.

Pityriasis versicolor

200 mg 1-mal täglich über 1 Woche.

Tinea corporis/cruris

200 mg 1-mal täglich über 7 Tage.

oder

100 mg 1-mal täglich über 2 Wochen.

Tinea pedis/manus

200 mg 2-mal täglich über 7 Tage.

oder

100 mg 2-mal täglich über 4 Wochen.

Onychomykosen

Intervallbehandlung

Fußnägel mit oder ohne Infektion der

Fingernägel:

200 mg 2-mal täglich über 7 Tage, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Wochen, insgesamt 3 Behandlungszyklen.

Fingernägel:

200 mg 2-mal täglich über 7 Tage, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Wochen, insgesamt 2 Behandlungszyklen.

oder:

Fußnägel mit oder ohne Infektion der

Fingernägel:

200 mg 1-mal täglich über 3 Monate.

Fingernägel:

200 mg 1-mal täglich bis zu 3 Monate.

Eine optimale Heilung bei Pilzinfektionen der Haut wird 1–4 Wochen nach Beendigung der Therapie erreicht und bei Nagelinfektionen nach 6–9 Monaten nach Beendigung der Therapie. Das liegt daran, dass die Elimination von Itraconazol aus der Haut und den Nägeln langsamer erfolgt als aus dem Plasma.

Kinder und Jugendliche

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

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

Ältere Patienten

Für die Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten liegen nur unzureichende Daten vor, so dass der Gebrauch nicht empfohlen werden kann, außer der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken.

Leberfunktionsstörung

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Es wurde eine geringfügige Abnahme der oralen Bioverfügbarkeit bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet, wenngleich diese nicht statistisch signifikant war. Die terminale Halbwertszeit war signifikant erhöht. Wenn nötig, sollte die Dosis angepasst werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel kann nötig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein. Eine Dosisanpassung sollte in Erwägung gezogen werden. Die Überwachung der Plasmaspiegel kann notwendig sein. Itraconazol kann durch eine Dialyse nicht entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erniedrigte Azidität des Magens

Die Absorption von Itraconazol ist bei geringerer Magensäure beeinträchtigt. Zur Information bei Patienten mit Achlorhydrie (Magensaftmangel) oder Patienten, die Magensäure-hemmende Arzneimittel oder Magensäure-neutralisierende Arzneimittel einnehmen, siehe Abschnitt 4.4.

Beeinträchtigte Resorption bei AIDS oder neutropenischen Patienten kann zu geringeren Blutspiegeln von Itraconazol und zu einer mangelnden Wirksamkeit führen. In solchen Fällen ist eine Überwachung der Blutspiegel und wenn nötig eine Erhöhung der Itraconazol-Dosis auf 200 mg 2-mal täglich angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

Itraconazol ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Itraconazol oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel mit Itraconazol ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.5):

- über CYP3A4 metabolisierte Substrate, die das QT-Intervall verlängern können, wie z. B. Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levamethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin. Die gleichzeitige Einnahme kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen, was wiederum die Verlängerung des QT-Intervalls, und in seltenen Fällen das Auftreten von *Torsade de pointes* zur Folge haben kann.
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktasehemmer wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
- Triazolam und orales Midazolam.
- Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin).
- Eletriptan.
- Nisoldipin.

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

Itraconazol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (außer in lebensbedrohlichen Fällen) (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol einnehmen, sollten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden. Die wirksame Verhütungsmethode sollte bis zur ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol fortgesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuzüberempfindlichkeit

Es liegen keine Informationen zu einer Kreuzempfindlichkeit zwischen Itraconazol und anderen Antimykotika vom Azol-Typ vor. Bei der Verordnung von Itraconazol an Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Azole ist Vorsicht geboten.

Kardiale Wirkungen

Eine Untersuchung an gesunden Probanden hat ergeben, dass die intravenöse Gabe von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Reduktion der linksventrikulären Auswurfleistung 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 in Verbindung gebracht. Da in Spontanberichten häufiger bei einer Gesamttagesdosis von 400 mg über Herzinsuffizienz berichtet wurde

Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln

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 behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt.

In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema (z. B. Gesamttagesdosen) und die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie koronare Herzkrankheit und/oder Herzklappenerkrankung, schwere Lungenerkrankungen, wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Diese Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten vorsichtig therapiert und während der Behandlung sollte auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz geachtet werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung mit Itraconazol abgebrochen werden.

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

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 beobachtet, einige davon innerhalb der ersten Woche der Behandlung. Bei Patienten, die Itraconazol 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.

Verringerte Magenazidität

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus **Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln** beeinträchtigt. Bei gleichzeitiger Behandlung mit säureneutralisierenden Arzneimitteln (z. B. Aluminiumhydroxid) sollten diese frühestens zwei Stunden nach der Einnahme von **Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln** 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 AbZ 100 mg Hartkapseln** mit einem Cola-Getränk einnehmen.

Anwendung bei Kindern

Die klinischen Daten zur Anwendung von Itraconazol bei pädiatrischen Patienten sind begrenzt. Itraconazol sollte bei pädiatrischen Patienten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Anwendung bei älteren Patienten

Die klinischen Daten zur Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten sind begrenzt. Itraconazol sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

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 orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz vermindert sein. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.

Hörverlust

Bei Patienten, welche eine Itraconazolbehandlung erhielten, wurde über vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust berichtet. In einigen dieser Fälle wurde eine Begleittherapie mit Chinidin, welches kontraindiziert ist, durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht für gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung eingestellt wird, kann aber bei einigen Patienten persistieren.

Immunsupprimierte Patienten

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

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften wird davon abgeraten, **Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln** zur Einleitung der Behandlung von Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektion einzusetzen.

Patienten mit AIDS

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

Neuropathie

Falls das Auftreten einer Neuropathie auf Itraconazol zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Kreuzresistenz

Falls bei einer systemischen Candidose Fluconazol-resistente Stämme von *Candida*-Spezies vermutet werden, kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese gegen Itraconazol empfindlich sind. Folglich muss ihre Empfindlichkeit vor Beginn der Behandlung mit Itraconazol getestet werden.

Wechselwirkungspotenzial

Itraconazol hat ein Potential für klinisch bedeutsame Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5). Itraconazol ist ein starker Inhibitor des CYP-3A4. Die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit Arzneistoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, kann zu klinisch relevanten Wechselwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.5). Itraconazol darf nicht innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CYP3A4-induzierenden Arzneistoffen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut) angewendet werden. Die Anwendung von Itraconazol mit diesen Arzneimitteln kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Itraconazol und somit zu einem Versagen der Behandlung führen.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Patienten mit der seltenen hereditären Fruktoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

1. Arzneimittel, die die Resorption von Itraconazol beeinflussen

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

Omeprazol:

Wenn Itraconazol mit Omeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) verabreicht wurde, war die Exposition von Itraconazol um 65 % reduziert. Diese Wechselwirkung ist wahrscheinlich Folge einer verringerten Resorption, die pH-abhängig ist. Es ist zu erwarten, dass sich andere Protonenpumpenhemmer ähnlich verhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

2. Arzneimittel, die den Metabolismus von Itraconazol beeinflussen

Itraconazol wird hauptsächlich durch das Cytochrom CYP3A4 metabolisiert. Wechselwirkungsstudien wurden mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin durchgeführt, die starke CYP3A4-Induktoren sind. Da die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol in diesen Studien in einem solchen Ausmaß verringert war, dass die Wirksamkeit möglicherweise erheblich eingeschränkt wurde, wird die Kombination von Itraconazol mit diesen starken Enzyminduktoren nicht empfohlen. Zu anderen Enzyminduktoren, wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid, liegen keine offiziellen Studiendaten vor, aber es sind ähnliche Wirkungen zu erwarten.

Stark wirksame Inhibitoren dieser Enzyme, wie Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin und Erythromycin können die Bioverfügbarkeit von Itraconazol steigern.

Efavirenz:

Die gleichzeitige Gabe von Efavirenz und Itraconazol kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration von Itraconazol führen. Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde nicht beeinflusst. Da für Itraconazol keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können, sollte eine alternative antimykotische Therapie in Erwägung gezogen werden.

3. Wirkung von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

3.1 Itraconazol kann die Verstoffwechselung von Arzneimitteln, die über Enzyme der Cytochrom-3A-Familie abgebaut werden, hemmen. Daraus kann sich für diese Mittel eine stärkere und/oder verlängerte Wirkung einschließlich der Nebenwirkungen ergeben. Im Falle von gleichzeitiger Einnahme mit Itraconazol sollte bei den jeweiligen Herstellern erfragt werden, auf welchem Wege die Arzneimittel verstoffwechselt 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.

Beispiele sind:

Folgende Arzneimittel sind mit Itraconazol kontraindiziert:

- Astemizol, Bepidil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levamethadyl), Mizo-lastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin, da die gleichzeitige Einnahme zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen kann, die eine Verlängerung des QT-Intervalls sowie selten das Auftreten von *Torsade de pointes* zur Folge haben können
- Über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktasehemmer wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin
- Triazolam und orales Midazolam
- Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern ist wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz Vorsicht geboten. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung der Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme CYP-3A4 können Kalziumkanalblocker negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können.

Folgende Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden und deren Plasmakonzentrationen, Wirkungen oder Nebenwirkungen sollten überwacht werden. Gegebenenfalls sollte deren Dosierung bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol reduziert werden.

- Orale Antikoagulantien. Itraconazol kann die Wirkung von Warfarin verstärken. Bei Anwendung dieser Kombination wird die Überwachung der Prothrombinzeit empfohlen.
- HIV-Proteasehemmer wie Indinavir, Ritonavir und Saquinavir. Da HIV-Protease-Inhibitoren hauptsächlich über das CYP-3A4 metabolisiert werden, sind erhöhte Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung zu erwarten.
- Bestimmte Zytostatika wie Busulfan, Docetaxel und Trimetrexat sowie Vinca-alkaloide. Itraconazol kann den Metabolismus dieser Arzneistoffe hemmen. Die Clearance von Busulfan war bei gleichzeitiger Anwendung um 20 % reduziert. Itraconazol kann den Stoffwechsel der Vinca-Alkaloide hemmen und zu verstärkten toxischen Wirkungen (z. B. Neurotoxizität) führen.
- Über CYP3A4 metabolisierte Calciumantagonisten wie Dihydropyridin und Verapamil
- Bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Rapamycin (auch als Sirolimus bekannt) und Tacrolimus. Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Arzneistoffe mit möglichen Nebenwirkungen als Folge erhöhen. Die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus müssen bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol überwacht werden.
- Bestimmte Glukokortikosteroide wie Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Methylprednisolon. Itraconazol verringert die Clearance von intravenös verabreichtem Dexamethason um 68 %. Itraconazol hemmt den Metabolismus von Methylprednisolon. Eine 4fache Erhöhung der Bioverfügbarkeit und eine 2fache Erhöhung der Halbwertszeit wurde beobachtet. Es besteht das Risiko von Steroid-Nebenwirkungen, besonders während der Langzeitanwendung, wenn die Dosis nicht angepasst wird.
- Digoxin (über die Hemmung des P-Glycoproteins). Itraconazol scheint P-gp zu hemmen. Gemeinsame Anwendung von Digoxin und Itraconazol hat zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Digoxin mit Symptomen einer Digoxin-Toxizität geführt. Eine verringerte Urin-Clearance von Digoxin wird vermutet, da Itraconazol die Aktivität des P-glycoproteins hemmen kann, welches Digoxin aus den Tubuluszellen der Niere in den Urin trans-

portiert. Die Digoxin-Plasmaspiegel müssen während einer gemeinsamen Anwendung mit Itraconazol engmaschig überwacht werden.

- Andere: Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Buspiron, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Fentanyl, Halofantrine, Midazolam i. v., Reboxetin, Repaglinid, Rifabutin. Gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Alprazolam führten zu einer 60 %igen Hemmung der Alprazolam-Clearance. Erhöhte Plasmakonzentrationen können die hypnotische und sedative Wirkung potenzieren und verlängern. Gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Buspiron (einmalige orale Dosis) führte zu einer signifikanten Erhöhung (19fach) der Bioverfügbarkeit. Eine Dosisanpassung ist erforderlich, wenn Itraconazol und Buspiron gemeinsam angewendet werden müssen.

Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie Sildenafil und Tadalafil:

Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen, was Nebenwirkungen zur Folge haben kann.

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

Es wurden keine induzierenden Wirkungen von Itraconazol auf den Metabolismus von Ethinylestradiol und Norethisteron beobachtet.

4. Einfluss auf die Proteinbindung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol einnehmen, sollten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden. Die wirksame Verhütungsmethode sollte bis zur ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol fortgesetzt werden.

Schwangerschaft

Itraconazol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, aufgenommen in lebensbedrohlichen Fällen, in denen der potenzielle Nutzen für die Mutter das Risiko einer möglichen Schädigung des Fetus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

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

Über die Anwendung von Itraconazol während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. Während der 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 Missbildungen. Ein kausaler Zusammenhang mit Itraconazol wurde nicht nachgewiesen.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Einnahme von Itraconazol während des ersten

Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln

Trimesters der Schwangerschaft – meistens von Patientinnen, die eine kurzfristige Therapie wegen vulvovaginaler Candidose erhielten – zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keinen bekannten Teratogenen ausgesetzt war, kein erhöhtes Missbildungsrisiko.

Stillzeit

Itraconazol geht in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte der Nutzen einer Behandlung mit Itraconazol gegenüber dem Risiko des Stillens abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte nicht gestillt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Itraconazol Kapseln berichtet und/oder stammen von spontanen Berichten während der Erfahrungen mit allen Itraconazol-Darreichungsformen nach der Markteinführung.

In klinischen Studien, in denen 2.104 Patienten mit Dermatomykosen und Onychomykosen mit Itraconazol behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen gastrointestinaler, dermatologischer und hepatischer Art.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$; einschließlich Einzelfällen), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie

Nicht bekannt: Neutropenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, allergische Reaktionen, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypokaliämie, Hypertriglyceridämie

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie

Selten: Hypästhesie

Nicht bekannt: periphere Neuropathie

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen

Nicht bekannt: Verschwommensehen und Diplopie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Nicht bekannt: vorübergehender oder permanenter Hörverlust

Herzkrankungen

Nicht bekannt: dekompensierte Herzinsuffizienz

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie, Geschmacksstörung, Flatulenz

Selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hyperbilirubinämie, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase

Selten: erhöhte Leberenzymwerte

Nicht bekannt: akutes Leberversagen, Hepatitis, Hepatotoxizität

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Gelegentlich: Urtikaria, Alopezie, Pruritus

Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensibilität

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Pollakisurie

Nicht bekannt: Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Menstruationsstörung

Nicht bekannt: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödem

Selten: Fieber

Kinder und Jugendliche

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

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien, waren die sehr häufig berichteten Nebenwirkungen Erbrechen (36,0 %), Fieber (30,8 %), Diarrhö (28,4 %), Schleimhautentzündung (23,2 %), Hautausschlag (22,8 %), Bauchschmerzen

(17,2 %), Übelkeit (15,6 %), Hypertonus (14,0 %) und Husten (11,2 %). Die Natur der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten vor.

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann eine Magenspülung vorgenommen werden. Gegebenenfalls kann Aktivkohle verabreicht werden. Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

In-vitro-Studien zeigten, dass Itraconazol die Ergosterol-Synthese in den Pilzzellen reduziert. Ergosterol ist ein lebensnotwendiger Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Die Verminderung seiner Synthese bewirkt schließlich eine antimykotische Wirkung.

Itraconazol ist ein substituiertes Triazol-Antimykotikum und ist bei durch Dermatophyten (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), Hefen (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., einschließlich *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix shenkii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* und unterschiedliche andere Pilze und Hefen verursachten Infektionen wirksam.

Candida krusei, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* und Fluconazol-resistente *Candida* spp. zeigen oft eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol. Itraconazol wirkt nicht gegen Zygomyceten (z. B. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. und *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. und *Scopulariopsis* spp..

Kinder und Jugendliche

Die Verträglichkeit und Sicherheit von Itraconazol wurde mit der Lösung zum Einnehmen zur Prophylaxe von Pilzinfektionen an 103 neutropenischen pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 14 Jahren (median

Itraconazol AbZ 100 mg Hartkapseln

5 Jahre) in einer offenen unkontrollierten Phase-III-Studie untersucht. Die meisten Patienten (78 %) waren wegen hämatologischer Malignitäten einer allogenen Knochenmark-Transplantation unterzogen worden. Alle Patienten erhielten 5 mg/kg Itraconazol pro Tag als einfache oder geteilte Dosis in Form der Lösung zum Einnehmen. Aufgrund des Studiendesigns konnte bezüglich der Wirksamkeit keine formale Schlussfolgerung abgeleitet werden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, bei denen ein definitiver oder möglicher Zusammenhang mit Itraconazol gesehen wurde, waren Übelkeit, anomale Leberfunktion und Bauchschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol ist am höchsten, wenn die Kapseln unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Plasmaspitzenkonzentrationen werden 3–4 Stunden nach einer oralen Gabe erreicht. Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch und weist eine terminale Halbwertszeit von 1,0–1,5 Tagen auf. Bei wiederholter Anwendung wird nach 1–2 Wochen der Steady state erreicht. Die Plasmakonzentrationen von Itraconazol im Steady state 3–4 Stunden nach der Verabreichung betragen 0,4 Mikrogramm/ml (100 mg pro Tag), 1,1 Mikrogramm/ml (200 mg pro Tag) und 2,0 Mikrogramm/ml (2-mal täglich 200 mg). Die Resorption ist pH-abhängig, wobei es mit ansteigendem pH-Wert im Magen zu einer geringen Resorption kommt.

Verteilung

Die Plasmaprotein-Bindung von Itraconazol beträgt 99,8 %. Die Konzentration von Itraconazol im Vollblut beträgt 60 % der Konzentration im Plasma. Die Aufnahme in Keratin-haltige Gewebe, insbesondere in die Haut, ist bis zu 4-mal höher als in das Plasma. Die Elimination von Itraconazol ist von der Epidermis-Regeneration abhängig. Im Gegensatz zu den Plasmakonzentrationen, die innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie unterhalb der Nachweisgrenze liegen, bleiben nach Absetzen einer 4-wöchigen Behandlung in der Haut über 2–4 Wochen therapeutische Spiegel erhalten. Itraconazol ist bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn im Nagelkeratin nachweisbar und bleibt nach Beendigung einer 3-monatigen Behandlung über mindestens 6 Monate nachweisbar. Itraconazol ist auch im Sebum und in geringerem Maße im Schweiß nachweisbar.

Im Vaginalgewebe blieben nach Absetzen einer 3-tägigen Therapie mit täglich 200 mg über 2 Tage und nach Absetzen einer 1-tägigen Therapie mit 200 mg morgens und abends über 3 Tage therapeutische Spiegel erhalten.

Metabolisierung

Itraconazol wird umfangreich in der Leber hauptsächlich über das CYP3A4 Isoenzym in eine große Zahl von Metaboliten verstoffwechselt. Einer dieser Metabolite ist Hydroxy-Itraconazol, das *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität aufweist wie Itraconazol. Die mittels Bioassay bestimmten Antimykotika-Spiegel liegen etwa in

Höhe des 3fachen der mittels HPLC bestimmten Itraconazol-Spiegel.

Elimination

Die Elimination von Itraconazol im Stuhl schwankt zwischen 3 und 18 % der Dosis. Die Elimination über die Nieren beträgt weniger als 0,03 % der Dosis. Etwa 35 % einer Dosis werden innerhalb von einer Woche als Metaboliten im Urin ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nierenschädigungen: Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können subtherapeutische Plasmakonzentrationen von Itraconazol auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Itraconazol wird durch Hämodialyse nicht entfernt.

Leberschädigungen: Itraconazol wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die terminale Halbwertszeit war signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

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 aufrechterhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Hauptzielorgane von Itraconazol, die in Tierstudien nach wiederholter Verabreichung identifiziert wurden, waren: die Nebennierenrinde, die Leber, das mononukleare Phagozyten-System und Störungen des Fettstoffwechsels, die sich in Form von Xanthomzellen in verschiedenen Organen zeigten.

Es gab keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Itraconazol.

In präklinischen Studien an männlichen Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Weichteilsarkomen, die auf den Anstieg der nicht-neoplastischen, chronisch-entzündlichen Reaktionen des Bindegewebes als Folge erhöhter Cholesterinspiegel und Cholesterinablagerungen im Bindegewebe zurückzuführen sind.

Es gibt keinen Beleg auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität unter Therapie mit Itraconazol. Unter Itraconazol-Gabe wurden eine Dosis-abhängige Erhöhung der mütterlichen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität bei Ratten und Mäusen in höherer Dosis beobachtet. Bei Ratten trat die Teratogenität hauptsächlich in Form von Skelettmisbildungen auf; bei Mäusen trat sie in Form von Enzephalozelen und Macroglomie auf.

Bei jungen Hunden wurde allgemein nach Langzeitgabe ein geringerer Mineralgehalt in den Knochen beobachtet.

In drei toxikologischen Studien an Ratten lief Itraconazol Schädigungen des Knochens hervor. Zu diesen Schädigungen zählen eine

herabgesetzte Knochenplattenaktivität, Verdünnung der Zona compacta bei großen Knochen und eine erhöhte Brüchigkeit der Knochen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Kapselinhalt:
Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)
Maisstärke
Hypromellose
Sorbitanstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Hartgelatinekapself:
Ober-/Unterteil
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminiumblisterpackungen
Die Blister enthalten 14 und 28 Hartkapseln pro Streifen.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

62634.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Oktober 2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:
22. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt