

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Itraconazol dura 100 mg Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält bis zu 179,4 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Längliche, rote, undurchsichtige Hartgelatine-kapseln.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Erwachsene und Jugendliche**

- Vulvovaginale Candidose: 200 mg morgens und 200 mg abends für einen Tag oder 200 mg einmal am Tag über 3 Tage.
- Orale Candidose: 100 mg einmal täglich über 2 Wochen.
- Tinea corporis/Tinea cruris: 100 mg einmal täglich über 2 Wochen.
- Tinea pedis/Tinea manus: 100 mg einmal täglich über 4 Wochen.
- Pityriasis versicolor: 200 mg einmal täglich über 1 Woche.
- Onychomykosen:
  - o **Intervalltherapie:**  
Ein Behandlungszyklus besteht aus 200 mg zweimal täglich (400 mg/Tag) über 1 Woche, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Wochen. Bei Infektionen der Fußnägel werden insgesamt 3 Behandlungszyklen angewendet, bei Infektionen der Fingernägel werden 2 Behandlungszyklen empfohlen.
  - o **Kontinuierliche Behandlung:**  
200 mg einmal täglich über 3 Monate.
  - o Das Behandlungsergebnis wird sich auch nach Beendigung der Behandlung fortsetzen, wenn der Nagel nachwächst.

- Lymphokutane Sporotrichose\*: 100 mg einmal täglich über 3 Monate.
- Parakozidioidomykose\*: 100 mg einmal täglich über 6 Monate. Es liegen keine Daten über die Wirksamkeit von Itraconazol Hartkapseln in dieser Dosierung bei AIDS-Patienten vor.
- Blastomykose\*: 100 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich über 6 Monate erhöht werden.
- Histoplasmose\*: 200 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich über 8 Monate erhöht werden.
- Systemische Aspergillose: 200 mg einmal täglich bis die Kulturen negativ sind oder die Läsionen verschwunden sind. Bei einer invasiven Infektion beginnt die Behandlung mit einer Dosierung von 200 mg dreimal täglich über 4 Tage und wird mit einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich so lange fortgesetzt, bis die Kulturen negativ oder die Läsionen abgeheilt sind (nach 2–5 Monaten) oder sich zumindest die Neutropenie normalisiert hat.

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

Eine optimale klinische Wirkung wird bei Hautinfektionen 2–4 Wochen und bei Nagelinfektionen 6–9 Monate nach Abschluss der Behandlung erzielt. Der Grund hierfür ist, dass Itraconazol langsamer aus der Haut und aus den Nägeln als aus dem Plasma eliminiert wird.

**Patienten mit eingeschränkter gastro-intestinaler Motilität**

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Pilzinfektionen oder bei der Anwendung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit gestörter gastro-intestinaler Motilität, sollten die Patienten sorgfältig überwacht und gegebenenfalls ein therapeutisches Drug-Monitoring in Betracht gezogen werden, sofern verfügbar.

**Kinder und Jugendliche (unter 12 Jahren)**

Klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Die Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

**Ältere Patienten**

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Itraconazol nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Itraconazol behandelt werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

**Leberfunktionsstörungen**

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ein leichter, statistisch nicht signifi-

kanter Rückgang der oralen Bioverfügbarkeit beobachtet. Die terminale Halbwertszeit war nur geringfügig, aber statistisch signifikant verlängert. Bei Bedarf sollte die Dosis angepasst werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

**Nierenfunktionsstörungen**

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein und große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

**Verringerte Magenazidität**

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

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

Art der Anwendung

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

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol und den folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):
  - o über CYP3A4 metabolisierte Substrate, die das QT-Intervall verlängern können, z. B. Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin. Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol kann zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Substrate und somit zu Verlängerungen des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu Torsade de pointes führen.
  - o über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
  - o Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
  - o Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
  - o Eletriptan
  - o Nisoldipin

- Itraconazol sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion aufweisen wie dekompensierte Herzinsuffizienz (auch in der Krankengeschichte). Davon ausgenommen ist die Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerwiegender Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Itraconazol darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden (davon ausgenommen sind lebensbedrohliche Erkrankungsfälle) (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol einnehmen, müssen geeignete Verhütungsmethoden anwenden. Ein wirksamer Empfängnischutz muss bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol fortgesetzt werden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter gastrointestinaler Motilität

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Pilzinfektionen oder bei der Anwendung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit gestörter gastrointestinaler Motilität sollten die Patienten sorgfältig überwacht und gegebenenfalls ein therapeutisches Drug-Monitoring in Betracht gezogen werden, sofern verfügbar.

##### Kreuzallergien

Es liegen keine Informationen bezüglich Kreuzallergien zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika vor. Bei der Verordnung von Itraconazol an Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Azolen ist deshalb Vorsicht geboten.

##### Kardiale Wirkungen

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die intravenöse Anwendung von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung, die bis zur Anwendung der nächsten Infusion verschwand. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung für die Anwendung oraler Darreichungsformen ist nicht bekannt.

Itraconazol scheint einen negativ inotropen Effekt zu haben. Die Anwendung von Itraconazol ist mit Berichten über dekompensierte Herzinsuffizienz verbunden. Herzinsuffizienz wurde häufiger in Spontanberichten bei einer Tagesgesamtosis von 400 mg dokumentiert als bei niedrigeren Tagesdosen. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Tagesgesamtosis von Itraconazol steigen könnte.

Itraconazol darf bei Patienten mit bestehender dekompensierter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz in der Krankengeschichte nicht angewendet werden, außer wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken deutlich überwiegt. Bei der Abwägung des Nutzens und der Risiken der Behandlung für den einzelnen Patienten sind Faktoren wie die Schwere der Indikation, Dosierung (z. B. Tagesgesamtosis) und individuelle Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu berücksichtigen. Zu den Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie ischämische Herz-

erkrankungen und Herzklappenerkrankungen, bedeutende Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Betroffene Patienten sollten über die Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz informiert werden, mit besonderer Vorsicht behandelt und während der Behandlung auf Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Treten während der Behandlung derartige Symptome auf, ist Itraconazol abzusetzen.

Calciumkanalblocker können negativ inotrope Effekte haben, die additiv zu den Effekten von Itraconazol sein können. Itraconazol kann zudem die Metabolisierung von Calciumkanalblockern hemmen. Deshalb ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Itraconazol und Calciumkanalblockern aufgrund des erhöhten Risikos einer dekompensierten Herzinsuffizienz Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

##### Wirkungen auf die Leber

In sehr seltenen Fällen kam es unter Behandlung mit Itraconazol zu schweren hepatotoxischen Reaktionen, darunter einige Fälle von akutem Leberversagen mit tödlichem Verlauf. In den meisten Fällen betraf dies Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, Patienten, die wegen systemischer Indikationen behandelt wurden, andere schwerwiegende Erkrankungen hatten und/oder andere hepatotoxische Arzneimittel einnahmen. Bei einigen Patienten gab es keine bedeutenden Risikofaktoren für eine Lebererkrankung. Einige der Fälle wurden während des ersten Behandlungsmonats beobachtet, manche davon bereits in der ersten Woche. Bei Patienten, die mit Itraconazol behandelt werden, ist eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind auch anzuweisen, ihren Arzt umgehend über Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen und dunkel gefärbter Urin zu informieren. Bei diesen Patienten ist die Behandlung umgehend abzusetzen und eine Leberfunktionsprüfung durchzuführen.

##### Erniedrigte Azidität des Magens

Die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol Hartkapseln wird durch ein Absinken des pH-Wertes im Magen beeinflusst. Bei Patienten, die gleichzeitig mit säureneutralisierenden Mitteln (z. B. Aluminiumhydroxid) behandelt werden, sind diese Mittel frühestens 2 Stunden nach Einnahme von Itraconazol anzuwenden. Patienten mit Achlorhydrie wie manche AIDS-Patienten und Patienten, die mit Arzneimitteln zur Hemmung der Magensäuresekretion (z. B. H<sub>2</sub>-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) behandelt werden, wird geraten, Itraconazol dura mit einem kohlenensäurehaltigen Getränk mit niedrigem pH-Wert einzunehmen.

##### Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern vor. Itraconazol Hartkapseln sollten bei Kindern nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

##### Ältere Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Itraconazol nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Itraconazol behandelt werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen.

##### Leberfunktionsstörungen

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Es wird empfohlen, Patienten mit Leberinsuffizienz während der Einnahme von Itraconazol sorgfältig zu überwachen. Bei der Entscheidung über einen Therapiebeginn mit anderen Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wird empfohlen, die verlängerte Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol zu beachten, die in einer klinischen Studie mit oralen Einzeldosen von Itraconazol Kapseln bei Patienten mit Zirrhose beobachtet wurde.

Bei Patienten mit erhöhten oder auffälligen Leberenzymwerten oder aktiver Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen es mit anderen Arzneimitteln zu einer hepatotoxischen Reaktion gekommen ist, wird von einer Behandlung mit Itraconazol dringend abgeraten, es sei denn, es liegt eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Situation vor, in welcher der erwartete Nutzen das Risiko übersteigt. Bei Patienten mit vorbestehenden auffälligen Leberfunktionswerten sowie bei Patienten, bei denen mit anderen Arzneimitteln eine hepatotoxische Reaktion aufgetreten ist, wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

##### Nierenfunktionsstörungen

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein. Große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

##### Hörverlust

Unter Behandlung mit Itraconazol wurde über vorübergehenden und dauerhaften Hörverlust berichtet. Bei einigen dieser Berichte wurde Itraconazol zusammen mit Chinidin angewendet. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung abgesetzt wird, kann aber in manchen Fällen auch anhalten.

## Immungeschwächte Patienten

Bei manchen immungeschwächten Patienten (z. B. Neutropenie, AIDS-Patienten und organtransplantierte Patienten), die aggressiv mit Chemotherapeutika und Antibiotika behandelt wurden, kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol herabgesetzt sein. Daher wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Itraconazol in diesen Patienten zu beobachten und die Dosis bei Bedarf zu erhöhen.

## Patienten mit akut lebensbedrohlichen systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird Itraconazol nicht zur Einleitung der Behandlung bei Patienten mit akut lebensbedrohlichen systemischen Pilzinfektionen empfohlen.

## AIDS-Patienten

Bei AIDS-Patienten, die wegen einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmosose oder Kryptokokkose (meningeal und nicht-meningeal) behandelt wurden und bei denen ein Rezidivrisiko besteht, sollte der behandelnde Arzt beurteilen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

## Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die möglicherweise auf die Behandlung mit Itraconazol zurückzuführen ist, ist die Behandlung abzusetzen.

## Kreuzresistenz

Bei Vorliegen einer systemischen Candidose und bei Verdacht auf Fluconazol-resistente Stämme der *Candida*-Spezies kann nicht davon ausgegangen werden, dass sie Itraconazol-empfindlich sind. Vor Beginn der Behandlung mit Itraconazol ist daher ein Empfindlichkeitstest durchzuführen.

## Wechselwirkungspotential

Itraconazol kann klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben (siehe Abschnitt 4.5).

Itraconazol sollte nicht innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit CYP 3A4-Induktoren (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]) angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit diesen Arzneimitteln kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Itraconazol und so zu Behandlungsversagen führen.

## Austauschbarkeit

Es wird nicht empfohlen, Itraconazol Kapseln und Itraconazol Lösungen zum Einnehmen gegeneinander auszutauschen, da bei gleicher Dosierung die Arzneimittelexposition bei Einnahme der oralen Lösung größer ist als bei Einnahme der Kapseln.

Langzeitbehandlung (länger als 6 aufeinander folgende Monate oder insgesamt länger als 6 Monate) wird nicht empfohlen, es sei denn, es stehen keine anderen therapeutischen Alternativen zur Verfügung.

## Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Itraconazol dura enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol dura nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### 1. Einfluss anderer Arzneimittel auf die Resorption von Itraconazol

Arzneimittel, die die Magenazidität reduzieren, beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol Hartkapseln (siehe Abschnitt 4.4).

### 2. Einfluss anderer Arzneimittel auf den Metabolismus von Itraconazol

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Es wurden Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin durchgeführt, die wirksame CYP3A4-Induktoren sind. Die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol war in diesen Studien so stark verringert, dass die Wirksamkeit deutlich herabgesetzt sein könnte. Eine Kombination von Itraconazol mit wirksamen Enzyminduktoren wird nicht empfohlen. Es liegen keine formellen Studiendaten für andere Enzyminduktoren wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid vor, aber es sind auch für diese Enzyminduktoren ähnliche Wirkungen zu erwarten. Wirksame CYP3A4-Induktoren wie Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin und Erythromycin können die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erhöhen.

### 3. Einfluss von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

3.1 Itraconazol kann den Metabolismus von Arzneimitteln hemmen, die über CYP3A-Enzyme verstoffwechselt werden. Dies kann zu verstärkten und/oder verlängerten Wirkungen, einschließlich der Nebenwirkungen, dieser Arzneimittel führen. Bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel ist die jeweilige Fachinformation hinsichtlich der Metabolisierungswege zu konsultieren. Nach Beendigung der Behandlung nehmen die Plasmakonzentrationen von Itraconazol abhängig von der Dosis und der Dauer der Behandlung allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Hieran ist bei der hemmenden Wirkung von Itraconazol auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu denken.

Beispiele:

**Folgende Arzneimittel sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol kontraindiziert:**

- Astemizol, Bepiridil, Cisaprid, Dofetilid, Chinidin, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Sertindol und Terfenadin sind bei Behandlung mit Itraconazol kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substrate und somit zu Verlängerungen des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu Torsade de pointes führen können.
- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam.
- Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine dekompensierte Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol mit Calciumkanalblockern. Neben möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit dem Stoffwechsellenzym CYP3A4 können Calciumkanalblocker negativ inotrope Effekte haben, die additiv zu den Effekten von Itraconazol sein können.

**Die folgenden Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet und ihre Plasmakonzentrationen, Wirkungen und Nebenwirkungen überwacht werden. Die Dosis dieser Arzneimittel sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol ggf. gesenkt werden:**

- Orale Antikoagulanzen
- HIV-Proteasehemmer wie Indinavir, Ritonavir und Saquinavir
- Bestimmte Antineoplastika wie Busulfan, Docetaxel, Trimetrexat und Vinca-Alkaloide;
- Calciumkanalblocker, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wie Dihydropyridine und Verapamil;
- Bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Rapamycin (auch bekannt als Sirolimus), Tacrolimus;
- Bestimmte Glucocorticosteroide wie Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Methylprednisolon;
- Digoxin (über Hemmung des P-Glykoproteins)
- Andere: Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Buspiron, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Fentanyl, Halofantrin, intravenöses Midazolam, Reboxetin, Repaglinid, Rifabutin.

Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol und Loperamid, ein CYP3A4, CYP2C8 und P-Glykoprotein Substrat, führte zu einer 3 bis 4-fachen Erhöhung der Loperamid-Plasmalevel. Da diese Erhöhung nicht mit messbaren Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem einherging, ist die klinische Relevanz dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung unbekannt.

3.2 Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und Zidovudin (AZT) und Fluvastatin beobachtet. Itraconazol hatte keine induzierende Wirkung auf den Metabolismus von Ethinylestradiol und Norethisteron. Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie mit Itraconazol (200 mg/Tag über 16 Tage) und einer einzelnen Einnahme (an Tag 15) eines oralen Kontrazeptivums mit 1 mg Norethisteron und 0,035 mg Ethinylestradiol zeigte, dass die  $C_{max}$  dieser Bestandteile nicht signifikant erhöht waren; die AUC stieg um ungefähr 37 % bzw. 25 %. Das heißt, dass keine Veränderung der Wirkung von oralen Kontrazeptiva, die Norethisteron und Ethinylestradiol enthalten, bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol erwartet wird.

### 4. Einfluss auf die Proteinbindung

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass es zwischen Itraconazol und Imipramin, Propranolol, Diazepam, Cimetidin, Indomethacin, Tolbutamid und Sulfamethazin keine Wechselwirkungen hinsichtlich der Plasmaproteinbindung gibt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Itraconazol darf nur in lebensbedrohlichen Fällen, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter den potentiellen Schaden für das Kind überwiegt, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Itraconazol bei Schwangeren vor. Nach Markteinführung wurden Fälle von Missbildungen berichtet. Diese Fälle umfassten Fehlbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des Herz-Kreislauf-Systems und der Augen sowie multiple chromosomale Fehlbildungen. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Behandlung mit Itraconazol wurde nicht nachgewiesen.

Epidemiologische Daten zur Gabe von Itraconazol während des ersten Trimenons – meistens bei Patientinnen zur Kurzzeitbehandlung der vulvovaginalen Candidose – zeigten im Vergleich zu Kontrollpatientinnen ohne Exposition gegenüber bekannten teratogenen Substanzen kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko.

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol einnehmen, müssen geeignete Verhütungsmethoden anwenden. Ein wirksamer Empfängnischutz muss bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol fortgesetzt werden.

##### Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Der erwartete Nutzen der Behandlung mit Itraconazol muss daher gegen das potentielle Risiko des Stillens abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte die Patientin nicht stillen.

#### 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 ist zu berücksichtigen, dass es zu unerwünschten Wirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8) kommen kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Itraconazol Kapseln am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder anhand von Spontanberichten identifiziert wurden, waren Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwere allergische Reaktionen, Herzversagen/kongestive Herzinsuffizienz/Lungenödem, Pankreatitis, schwere Hepatotoxizität (ein-

schließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang) und schwere Hautreaktionen. Hinsichtlich Häufigkeiten und anderer beobachteter Nebenwirkungen siehe den Unterabschnitt *Tabellarische Liste der Nebenwirkungen*. Für zusätzliche Informationen zu anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle stammen aus offenen und doppelblinden klinischen Studien mit Itraconazol Kapseln, in denen 8.499 Patienten gegen Dermato- oder Onychomykosen behandelt wurden, sowie aus Spontanberichten.

Die Tabelle auf Seite 5 zeigt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Systemorganklasse. Innerhalb der einzelnen Systemorganklasse sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit mithilfe der folgenden Klassifizierung dargestellt:

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 ( $< 1/10.000$ ).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält weitere mit Itraconazol assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Itraconazol Lösung zum Einnehmen und Itraconazol Infusionslösung berichtet wurden, mit Ausnahme der Nebenwirkung „Entzündung an der Injektionsstelle“, die für die intravenöse Art der Anwendung spezifisch ist.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** Granulozytopenie, Thrombozytopenie

**Erkrankungen des Immunsystems:** Anaphylaktoide Reaktion

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

**Psychiatrische Erkrankungen:** Verwirrheitszustand

**Erkrankungen des Nervensystems:** Periphere Neuropathie\*, Schwindel, Somnolenz, Tremor

**Herzkrankungen:** Herzversagen, linksventrikuläre Insuffizienz, Tachykardie

**Gefäßkrankungen:** Hypertonie, Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:** Lungenödem, Dysphonie, Husten

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Gastrointestinale Störung

**Leber- und Gallenerkrankungen:** Leberversagen\*, Hepatitis, Gelbsucht

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:** Myalgie, Arthralgie

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** eingeschränkte Nierenfunktion, Harninkontinenz

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Generalisiertes Ödem, Gesichtsödem, Schmer-

zen im Brustkorb, Fieber, Schmerzen, Fatigue, Schüttelfrost

**Untersuchungen:** Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Lactatdehydrogenase im Blut, erhöhte Blutharnstoffwerte, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Leberenzymwerte, auffällige Harnanalyse

\* siehe Abschnitt 4.4

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Itraconazol Kapseln wurde anhand von 165 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, die an 14 klinischen Studien (4 doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien, 9 offene Studien und 1 Studie mit einer offenen Phase gefolgt von einer doppelblinden Phase) teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten mindestens eine Dosis Itraconazol Kapseln zur Behandlung von Pilzinfektionen und lieferten die Sicherheitsdaten.

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten Kopfschmerzen (3,0%), Erbrechen (3,0%), Abdominalschmerz (2,4%), Diarrhö (2,4%), anomale Leberfunktion (1,2%), Hypotonie (1,2%), Übelkeit (1,2%) und Urtikaria (1,2%). Die Ausprägung der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden, 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

##### Symptome

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Überdosierungen waren im Allgemeinen übereinstimmend mit den Nebenwirkungen, die bei normaler Anwendung von Itraconazol aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.8).

##### Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. In der ersten Stunde nach der Überdosierung kann eine Magenspülung durchgeführt werden. Bei Bedarf kann Aktivkohle gegeben werden.

Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

<b>Nebenwirkungen</b>	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<i>Selten</i>	Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Hypersensitivität*
<i>Selten</i>	Serumkrankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<i>Selten</i>	Hypertriglyceridämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>Selten</i>	Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Selten</i>	Sehstörungen (einschließlich Verschwommensehen und Diplopie)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
<i>Selten</i>	Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus
<b>Herzkrankungen</b>	
<i>Selten</i>	kongestive Herzinsuffizienz*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<i>Selten</i>	Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen, Übelkeit
<i>Gelegentlich</i>	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen
<i>Selten</i>	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	anomale Leberfunktion
<i>Selten</i>	schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang)*, Hyperbilirubinämie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<i>Häufig</i>	Hautausschlag
<i>Gelegentlich</i>	Urtikaria, Pruritus
<i>Selten</i>	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensitivität
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
<i>Selten</i>	Pollakisurie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Menstruationsstörungen
<i>Selten</i>	Erektile Dysfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<i>Selten</i>	Ödem
<b>Untersuchungen</b>	
<i>Selten</i>	Erhöhte Kreatinin-Phosphokinase

\* siehe Abschnitt 4.4

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J02A C02

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

#### Wirkmechanismus

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

Permeabilität und Lipidzusammensetzung der Zellmembran.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Pharmakokinetische/pharmakodynamische-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-alpha-Demethylase (das Zielenzym) kodiert

- Punktmutationen in *ERG11*, die zu einer verminderten Affinität der 14-alpha-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.

#### Grenzwerte (Breakpoints)

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

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

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 variieren. Die Empfindlichkeiten in der Tabelle unten basieren auf einer  $\text{MHK}_{90} < 1 \text{ mg Itraconazol/l}$ . Es besteht keine Korrelation zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und klinischer Wirksamkeit.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (früher <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffe</i> <sup>1</sup>
<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**

- Candida glabrata*<sup>3</sup>
- Candida krusei*
- Candida tropicalis*<sup>3</sup>

**Von Natur aus resistente Spezies**

- Absidia* spp.
- Fusarium* spp.
- Mucor* spp.
- Rhizomucor* spp.
- Rhizopus* spp.
- Scedosporium proliferans*
- Scopulariopsis* spp.

- <sup>1</sup> Diese Organismen können in Patienten, die von einer Reise außerhalb Europas zurückgekehrt sind, vorgefunden werden.
- <sup>2</sup> Über Itraconazol-resistente Stämme von *Aspergillus fumigatus* wurde berichtet.
- <sup>3</sup> Natürliche intermediäre Empfindlichkeit.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale  
Die maximalen Itraconazol-Plasmaspiegel werden innerhalb von 2–5 Stunden nach oraler Einnahme (Kapsel) erreicht. In Konsequenz einer nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei Mehrfachgabe. Steady-state-Konzentrationen werden innerhalb von rund 15 Tagen erreicht, wobei die  $C_{max}$ -Werte nach 100 mg 1x/Tag 0,5 µg/ml, nach 200 mg 1x/Tag 1,1 µg/ml und nach 200 mg 2x/Tag 2,0 µg/ml erreichen. Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol variiert im Allgemeinen zwischen 16 und 28 Stunden nach Einzelgabe und steigert sich auf 34 bis 42 Stunden bei wiederholter Gabe. Wird die Behandlung beendet, sinken die Plasmakonzentrationen von Itraconazol innerhalb von 7 bis 14 Tagen fast bis unter die Nachweisgrenze ab, dies in Abhängigkeit von Dosierung und Dauer der Behandlung. Die mittlere Itraconazol-Plasma-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 278 ml/Min. Aufgrund eines gesättigten hepatischen Metabolismus fällt die Itraconazol-Clearance bei höherer Dosierung.

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Itraconazol schnell resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen des unveränderten Wirkstoffes werden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach Einnahme einer Kapsel erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol beträgt ungefähr 55 %. Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn die Kapseln direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol Kapseln ist bei Patienten mit erniedrigter Azidität des Magens beeinträchtigt, wie z. B. bei Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen (wie z. B.  $H_2$ -Rezeptorantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) oder bei Patienten mit Achlorhydrie verursacht durch bestimmte Erkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und

4.5). Die Resorption von Itraconazol kann bei Patienten durch Nüchtereinnahme gesteigert werden, wenn Itraconazol Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, eingenommen werden. Als Itraconazol Kapseln als 200 mg Einzelgabe nüchtern mit einer nicht-diätetischen Cola nach Ranitidin-Vorbehandlung (einem  $H_2$ -Rezeptorantagonisten) eingenommen wurden, war die Itraconazol Resorption vergleichbar mit der Resorption bei der alleinigen Einnahme von Itraconazol Kapseln (siehe Abschnitt 4.5).

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 Gewebeverteilung vermuten lässt. Die gefundenen Konzentrationen in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln waren zwei- bis dreimal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen und die Aufnahme in keratinöses Gewebe, besonders in die Haut, bis zu viermal höher. Die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind um einiges niedriger als im Plasma, aber die Wirksamkeit gegenüber Infektionen in der Zerebrospinalflüssigkeit konnte gezeigt werden.

Biotransformation

Itraconazol wird intensiv in der Leber metabolisiert, wobei eine Vielzahl von Metaboliten entsteht. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wesentliche Enzym bei der Metabolisierung von Itraconazol ist. Der Haupt-Metabolit ist Hydroxy-Itraconazol, welcher *in-vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität wie Itraconazol besitzt. Die Plasmakonzentrationen des Metaboliten sind ungefähr zweimal höher als die von Itraconazol.

Elimination

Itraconazol wird hauptsächlich als inaktive Metaboliten über den Urin (35 %) und mit den Fäzes (54 %) innerhalb einer Woche nach Gabe einer Dosis der oralen itraconazolhaltigen Lösung ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Itraconazol und dem aktiven Metaboliten Hydroxy-Itraconazol beträgt weniger als 1 % einer intravenösen Dosis. Bezogen auf eine orale, radioaktiv markierte Dosis variiert die fäkale Ausscheidung der unveränderten Substanz zwischen 3 und 18 % der Dosis.

Da die Rückverteilung von Itraconazol aus keratinösem Gewebe vernachlässigbar zu sein scheint, geht die Elimination von Itraconazol aus diesen Geweben mit der epidermalen Regeneration einher. Im Gegensatz zum Plasma bleibt die Konzentration in der Haut für 2 bis 4 Wochen nach Beendigung einer 4-wöchigen Behandlung und im Keratin des Nagels, in dem Itraconazol frühestens 1 Woche nach Behandlungsbeginn nachgewiesen werden kann, für mindestens 6 Monate nach Ende einer 3-monatigen Behandlungszeit bestehen.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie wurde an 6 gesunden Probanden und 12 zirrhotischen Patienten durchgeführt, in der eine 100-mg-Einzeldosis Itraconazol in Form einer Kapsel gegeben wurde. 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 ( $37 \pm 17$  versus  $16 \pm 5$  Stunden) von Itraconazol beobachtet. Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC, war jedoch bei zirrhotischen Patienten und gesunden Probanden gleich. Daten zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei zirrhotischen Patienten liegen nicht vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen nur begrenzt Daten vor. Eine pharmakokinetische Studie, in der eine 200-mg-Einzeldosis Itraconazol (4 Kapseln zu 50 mg) gegeben wurde, wurde bei drei Patientengruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion (Urämie: n = 7; Hämodialyse: n = 7 und kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse: n = 5) durchgeführt. Bei den urämischen Patienten mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von  $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$  war die Exposition, gemessen an der AUC, im Vergleich zu Patienten mit normalen Parametern geringfügig reduziert. Diese Studie zeigte keinen signifikanten Effekt der Hämodialyse oder der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse auf die Pharmakokinetik von Itraconazol ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  und  $AUC_{0-8h}$ ). Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven zeigten in allen drei Gruppen eine große interindividuelle Variabilität.

Nach einer intravenösen Einzeldosis waren die durchschnittlichen terminalen Halbwertszeiten von Itraconazol bei Patienten mit leichter (in dieser Studie definiert als  $CrCl$  50–79 ml/min), mäßiger (in dieser Studie definiert als  $CrCl$  20–49 ml/min) und schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (in dieser Studie definiert als  $CrCl$  < 20 ml/min) vergleichbar mit jenen von gesunden Probanden (mittlerer Bereich von 42–49 Stunden versus 48 Stunden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. gesunden Probanden). Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC war bei Patienten mit mäßiger und schwerer eingeschränkter Nierenfunktion um ungefähr 30 % bzw. 40 % vermindert verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Es sind keine Daten bezüglich einer Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar. Eine Dialyse hat keine Auswirkung auf die Halbwertszeit oder die Clearance von Itraconazol oder Hydroxy-Itraconazol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzt pharmakokinetische Daten vor. Klinische

pharmakokinetische Studien mit Kindern und Jugendlichen zwischen 5 Monaten und 17 Jahren wurden mit Itraconazol Kapseln, oraler Lösung und intravenöser Formulierung durchgeführt. Die individuelle Dosierung der Kapsel und der oralen Lösung variiert zwischen 1,5 und 12,5 mg/kg KG/Tag, einmal oder zweimal täglich angewendet. Die intravenöse Formulierung wurde entweder als 2,5 mg/kg KG Einzelinfusion oder als 2,5 mg/kg KG-Infusion, einmal oder zweimal täglich angewendet. Es wurde keine signifikante Altersabhängigkeit für die Itraconazol AUC sowie die gesamte Körperclearance beobachtet, wohingegen schwache Assoziation zwischen Alter und Itraconazol Verteilungsvolumen,  $C_{max}$  und terminale Eliminationsrate bemerkt wurden. Die apparente Itraconazol Clearance und das Verteilungsvolumen scheinen vom Körpergewicht abhängig zu sein.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blistertpackungen  
Blistertpackungen mit 4, 7, 14, 15, 28 oder 30 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

63158.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

14. Februar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt