

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sempera[®] Liquid 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Sempera Liquid 10 mg/ml enthält 10 mg Itraconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält pro ml:

400 mg Cyclodextrin;
198 mg Sorbitol;
104 mg Propylenglycol;
0,005 mg Alkohol (Ethanol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Sempera Liquid 10 mg/ml ist eine klare, gelb bis leicht bernsteinfarbene Lösung mit einem Geruch nach Kirschen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sempera Liquid 10 mg/ml 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 und Art der Anwendung

Um eine optimale Resorption zu erreichen, sollte Sempera Liquid 10 mg/ml ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden (die Patienten sollten dazu angehalten werden, mindestens 1 Stunde nach Einnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen).

Dosierung

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 Be-

handlung 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. > 1 000 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 10 mg/ml sollten Blutspiegelkontrollen erwogen werden.

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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sempera Liquid 10 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Die zurzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 4.4 und 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Anwendung von Sempera Liquid 10 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (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).

Ältere Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Sempera Liquid 10 mg/ml nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Sempera Liquid 10 mg/ml 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 Herzfunk-

tion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

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 (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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 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.

Art der Anwendung

Vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Sempera Liquid 10 mg/ml darf Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie kongestiver Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerer Infektionen nicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sempera Liquid 10 mg/ml darf während der Schwangerschaft ausschließlich bei lebensbedrohlichen Indikationen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Sempera Liquid 10 mg/ml ist mit einer Reihe von CYP3A4-Substraten, wie nachfolgend beispielhaft gelistet, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

Siehe Tabelle auf Seite 2

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Kreuzallergie

Bezüglich einer Kreuzallergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen keine Informationen vor. Sempera Liquid 10 mg/ml sollte bei Patienten, die

Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethylergometrin)		
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol		
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin		
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastika		
Irinotecan	Venetoclax (bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitrationsphase von Venetoclax)	
Antithrombotika		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)		
Kardiovaskuläres System (Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Antihypertensiva; Beta-Blocker; Calciumkanalblocker; Herztherapeutika; Diuretika)		
Aliskiren	Eplerenon	Chinidin
Bepidil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (pulmonale Hypertonie)
Dofetilid	Lercanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Arzneimittel bei gastrointestinalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit; Laxanzien; Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Immunsuppressiva		
Voclosporin		
Arzneimittel zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapin	Triazolam
Urologika		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz)
Dapoxetin	Fesoterodin (bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz)	Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren)
Sonstige Arzneimittel und Substanzen		
Colchicin (bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz)	Eliglustat (bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, bei intermediären oder extensiven CYP2D6-Metabolisierern, die einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor anwenden)	

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 kongestive 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 gegebenen Gesamttagesdosis von Itraconazol ansteigen könnte. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit Sempera Liquid 10 mg/ml 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 kongestive Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Diese Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten vorsichtig therapiert und während der Behandlung sollte auf Anzeichen und Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz geachtet werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung mit Sempera Liquid 10 mg/ml abgebrochen werden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Itraconazol und Calciumkanalblockern ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Unter der Anwendung von Sempera Liquid 10 mg/ml 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 10 mg/ml 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.

Kinder und Jugendliche

Klinische Daten zur Anwendung von Sempera Liquid 10 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Die Anwendung von Sempera Liquid 10 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Sempera Liquid 10 mg/ml nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Sempera Liquid 10 mg/ml 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.

Patienten mit Leberinsuffizienz

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 Sempera Liquid 10 mg/ml 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).

Patienten mit Niereninsuffizienz

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.

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 10 mg/ml erwogen werden.

Behandlung von Patienten mit schwerer Neutropenie

Sempera Liquid 10 mg/ml 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 10 mg/ml 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.

Zystische Fibrose

Bei Patienten mit zystischer Fibrose sind Schwankungen des Plasmaspiegels von Itraconazol beobachtet worden, die zu subtherapeutischen Konzentrationen führten. Das Risiko zur Unterschreitung der therapeutischen Plasmaspiegel ist bei Patienten unter 16 Jahren größer. Falls ein Patient nicht auf Sempera Liquid 10 mg/ml anspricht, sollte ein Wechsel zu alternativen Therapien in Erwägung gezogen werden.

Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die auf die Anwendung von Sempera Liquid 10 mg/ml zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Kreuzresistenz

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

Wechselwirkungspotenzial

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Itraconazol kann zu Änderungen der Wirksamkeit oder Sicherheit von Itraconazol und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Zum Beispiel kann die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit CYP3A4-induzierenden Wirkstoffen zu subtherapeutischen Plasmapkonzentrationen von Itraconazol und damit zu Therapieversagen führen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit einigen Substraten von CYP3A4 zum Anstieg der Plasmapkonzentrationen dieser Arzneimittel sowie zu schwerwiegenden und/oder potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen, wie z. B. zu QT-Verlängerung und ventrikulären Tachyarrhythmien einschließlich des

Auftretens von *Torsade de pointes*, einer potenziell tödlichen Arrhythmie. Weitere Informationen hinsichtlich schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, die bei erhöhter Plasmapkonzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels auftreten können, sollten der Fachinformation des entsprechenden Arzneimittels entnommen werden. Für Hinweise, die die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln betreffen, die in Kombination mit Itraconazol kontraindiziert, nicht empfohlen oder mit Vorsicht anzuwenden sind, siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Austauschbarkeit

Es wird nicht empfohlen, Sempera Kapseln und Sempera Liquid 10 mg/ml gegeneinander auszutauschen, da bei gleicher Dosierung die Arzneimittelexposition bei Einnahme der oralen Lösung größer ist als bei Einnahme der Kapseln.

Sonstige Bestandteile von Sempera Liquid 10 mg/ml

Sempera Liquid 10 mg/ml enthält 7 920 mg Sorbitol pro 40 ml entsprechend 198 mg/ml. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Sempera Liquid 10 mg/ml enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 40 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Sempera Liquid 10 mg/ml enthält 0,2 mg Alkohol (Ethanol) pro 40 ml entsprechend 0,005 mg/ml. Die Menge in 40 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Sempera Liquid 10 mg/ml enthält 16 000 mg Cyclodextrin pro 40 ml entsprechend 400 mg/ml. Cyclodextrine können Verdauungsprobleme wie Durchfall verursachen. Es liegen unzureichende Informationen zu den Auswirkungen von Cyclodextrinen (CDs) bei Kindern unter 2 Jahren vor. Daher ist im Einzelfall das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Patienten abzuwägen (siehe Abschnitt 4.2).

Sempera Liquid 10 mg/ml enthält 4,2 g Propylenglycol pro 40 ml entsprechend 104 mg/ml. Das Arzneimittel darf während der Schwangerschaft ausschließlich bei lebensbedrohlichen Indikationen angewendet werden, in denen der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fetus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3). Sempera Liquid 10 mg/ml darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6). Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase, z. B. Ethanol, kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Bei Patienten mit

eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Itraconazol wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Andere Substanzen, die entweder den gleichen metabolischen Abbauweg nutzen oder die CYP3A4-Aktivität verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, ein P-Glykoprotein-Inhibitor und auch ein *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP)-Inhibitor.

Itraconazol kann die Pharmakokinetik anderer Substanzen beeinflussen, die ebenfalls diesen metabolischen Abbau- oder Protein-Transporter-Weg haben.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind, nach Arzneimittelklassen geordnet, Beispiele von Arzneimitteln aufgeführt, die die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können. Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen von Itraconazol beeinflusst werden können, sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt. Aufgrund der Anzahl an Wechselwirkungen sind die potenziellen Veränderungen hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit der interagierenden Arzneimittel dort nicht enthalten. Die Aufzählung der Beispiele interagierender Arzneimittel in den folgenden Tabellen ist nicht vollständig. Deshalb muss die Fachinformation jedes Arzneimittels,

welches zusammen mit Itraconazol angewendet werden soll, auf Informationen zu Biotransformation, Wechselwirkungen, potenziellen Risiken und spezifische Maßnahmen zur gleichzeitigen Anwendung geprüft werden.

Die mit Itraconazol interagierenden Arzneimittel werden unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des interagierenden Arzneimittels als „Kontraindiziert“, „Nicht empfohlen“ oder „Mit Vorsicht anzuwenden“ kategorisiert (für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Wechselwirkungspotenzial der aufgeführten Arzneimittel wurde im Rahmen von pharmakokinetischen Studien am Menschen mit Itraconazol und/oder pharmakokinetischen Studien am Menschen mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) und/oder von *in-vitro*-Daten beurteilt:

- Kontraindiziert: Das Arzneimittel darf unter keinen Umständen gleichzeitig mit Itraconazol und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Itraconazol gegeben werden.
- Nicht empfohlen: Es wird empfohlen, die Anwendung des Arzneimittels während und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Itraconazol zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die potenziell erhöhten Nebenwirkungsrisiken. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen oder Symptome für verstärkte oder verlängerte Wirkungen oder Nebenwirkungen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels empfohlen. Erforderlichenfalls ist die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasma-

konzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu bestimmen.

- Mit Vorsicht anwenden: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome für verstärkte oder verlängerte Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen. Erforderlichenfalls ist dessen Dosis zu reduzieren. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu bestimmen.

Die in diesen Tabellen aufgeführten Wechselwirkungen wurden in Studien beschrieben, die mit den empfohlenen Dosen von Itraconazol durchgeführt wurden. Allerdings kann das Ausmaß der Wechselwirkung von der angewendeten Itraconazol-Dosis abhängen. Bei einer höheren Dosis oder einem kürzeren Dosierungsintervall kann es zu einer stärkeren Wechselwirkung kommen. Eine Extrapolation der Beobachtungen im Hinblick auf andere Dosierungsszenarien oder andere Arzneimittel sollte mit Bedacht erfolgen.

Sobald die Behandlung beendet wird, sinkt die Plasmakonzentration von Itraconazol in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf eine fast nicht nachweisbare Konzentration. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Personen, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann die Abnahme der Plasmakonzentration noch langsamer verlaufen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Einleitung einer Therapie mit Arzneimitteln, deren Metabolismus von Itraconazol beeinflusst wird, wichtig (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 5

Tabelle 1: Beispiele für Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, geordnet nach Arzneimittelklassen

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Itraconazolspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel		
Isoniazid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Isoniazid die Konzentration von Itraconazol senkt.	Nicht empfohlen
Rifampicin 600 mg oral einmal täglich	Itraconazol AUC ↓	Nicht empfohlen
Rifabutin 300 mg oral einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Nicht empfohlen
Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich	Itraconazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Mit Vorsicht anwenden
Erythromycin 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Mit Vorsicht anwenden
Clarithromycin 500 mg oral zweimal täglich	Itraconazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin, Phenobarbital	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol senken.	Nicht empfohlen
Phenytoin 300 mg oral einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Nicht empfohlen
Antineoplastika		
Idelalisib	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Idelalisib die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol erhöhen.	Kontraindiziert

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Itraconazolspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Nicht empfohlen
Nevirapin 200 mg oral einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Nicht empfohlen
Cobicistat, Darunavir (geboostert), Elvitegravir (geboostert mit Ritonavir), Fosamprenavir (geboostert mit Ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (geboostert mit Ritonavir)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol erhöhen.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir 800 mg oral dreimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Calciumkanalblocker		
Diltiazem	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Diltiazem die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Antacida (Aluminium-, Calcium-, Magnesium- oder Natriumhydrogencarbonat), H ₂ -Rezeptorantagonisten (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Protonenpumpen-Inhibitoren (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol)	Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓	Mit Vorsicht anwenden
Respiratorisches System: Sonstige Arzneimittel zur Behandlung des Respirationstrakts		
Lumacaftor/Ivacaftor 200/250 mg oral zweimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
Sonstige		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Johanniskraut die Konzentration von Itraconazol senkt.	Nicht empfohlen

Tabelle 2: Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol beeinflusst werden können, geordnet nach Arzneimittelklassen

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethylergometrin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Eletriptan, Fentanyl	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Alfentanil, Buprenorphin (i. v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon 10 mg oral	Oxycodon oral: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4fach	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon 0,1 mg/kg i. v.	Oxycodon i. v.: AUC ↑ 51 %	Mit Vorsicht anwenden
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Isavuconazol erhöht.	Kontraindiziert
Bedaquilin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Bedaquilin erhöht.	Nicht empfohlen
Rifabutin 300 mg oral einmal täglich	Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß unbekannt)	Nicht empfohlen
Clarithromycin 500 mg oral zweimal täglich	Clarithromycin-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Delamanid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Delamanid erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Carbamazepin erhöht.	Nicht empfohlen
Antiphlogistika und Antirheumatika		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C _{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Mit Vorsicht anwenden

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Halofantrin erhöht.	Kontraindiziert
Artemether/Lumefantrin, Praziquantel	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Chinin 300 mg	Chinin C_{max} ↔, AUC ↑ 96 %	Mit Vorsicht anwenden
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Ebastin 20 mg	Ebastin C_{max} ↑ 2,5fach, AUC ↑ 6,2fach Carebastin C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1fach	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatadin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antineoplastika		
Irinotecan	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten erhöht.	Kontraindiziert
Venetoclax	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Venetoclax erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitutionsphase von Venetoclax. Ansonsten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Siehe Venetoclax Fachinformation.
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab Emtansin, Vincaalkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel mit Ausnahme von Cabazitaxel und Regorafenib erhöht. Bei der Exposition von Cabazitaxel wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden, dafür zeigten die Ergebnisse eine hohe Variabilität. Bei Regorafenib ist davon auszugehen, dass die AUC abnimmt (anhand der Schätzung für die aktive funktionelle Gruppe).	Nicht empfohlen
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib C_{max} ↑ 3,2fach, AUC ↑ 6,7fach	Nicht empfohlen
Entrectinib	Entrectinib C_{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0fach	Nicht empfohlen
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7fach	Nicht empfohlen
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Nicht empfohlen
Alitretinoin (oral), Bortezomib, Brentuximab Vedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Busulfan 1 mg/kg alle 6 Stunden	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Mit Vorsicht anwenden
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Mit Vorsicht anwenden
Antithrombotika		
Dabigatran, Ticagrelor	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cilostazol, Cumarine (z. B. Warfarin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Konzentration von Paritaprevir erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Tenofoviralfenamidfumarat (TAF), Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cobicistat, Elvitegravir (geboostert mit Ritonavir), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir 800 mg oral dreimal täglich	Indinavir C _{max} ↔, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Kardiovaskuläres System (Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Antihypertensiva; Beta-Blocker; Calciumkanalblocker; Herztherapeutika; Diuretika)		
Bepidil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenon, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C _{max} ↑ 5,8fach, AUC ↑ 6,5fach	Kontraindiziert
Chinidin 100 mg	Chinidin C _{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4fach	Kontraindiziert
Felodipin 5 mg	Felodipin C _{max} ↑ 7,8fach, AUC ↑ 6,3fach	Nicht empfohlen
Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Bosentan, Diltiazem, Guanfacin, Sonstige Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin), Verapamil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Digoxin 0,5 mg	Digoxin C _{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Mit Vorsicht anwenden
Nadolol 30 mg	Nadolol C _{max} ↑ 4,7fach, AUC ↑ 2,2fach	Mit Vorsicht anwenden
Corticosteroide zur systemischen Anwendung; Arzneimittel gegen obstruktive Atemwegserkrankungen		
Ciclesonid, Salmeterol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Salmeterol und des aktiven Metaboliten von Ciclesonid erhöht.	Nicht empfohlen
Budesonid 1 mg zur Inhalation als Einzeldosis	Budesonid zur Inhalation C _{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2fach; Budesonid-Konzentration (andere Formulierungen) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Dexamethason 5 mg i. v. Dexamethason 4,5 mg oral	Dexamethason i. v.: C _{max} ↔, AUC ↑ 3,3fach Dexamethason oral: C _{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason 1 mg zur Inhalation zweimal täglich	Fluticason-Konzentration (zur Inhalation) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon oral C _{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9fach Methylprednisolon i. v. AUC ↑ 2,6fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason nasal	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von nasal angewendetem Fluticason erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antidiabetika		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid C _{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Mit Vorsicht anwenden
Saxagliptin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Saxagliptin erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel bei gastrointestionalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit; Laxanzien; Arzneimittel bei funktionellen gastrointestionalen Erkrankungen		
Cisaprid, Naloxegol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Domperidon 20 mg	Domperidon C _{max} ↑ 2,7fach, AUC ↑ 3,2fach	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

Fortsetzung der Tabelle

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Immunsuppressiva		
Voclosporin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Voclosporin erhöht.	Kontraindiziert
Sirolimus (Rapamycin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Sirolimus erhöht.	Nicht empfohlen
Ciclosporin, Tacrolimus	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Tacrolimus 0,03 mg/kg i. v. als Einzeldosis	Tacrolimus-Konzentration (i. v.) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels		
Lomitapid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Lomitapid erhöht.	Kontraindiziert
Lovastatin 40 mg	Lovastatin C _{max} ↑ 14,5- bis > 20fach, AUC ↑ 14,8- bis > 20fach Lovastatinsäure C _{max} ↑ 11,5- bis 13fach, AUC ↑ 15,4- bis 20fach	Kontraindiziert
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsäure C _{max} ↑ 17fach, AUC ↑ 19fach	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatinsäure: C _{max} ↔ bis ↑ 2,5fach, AUC ↑ 40 % bis 3fach	Nicht empfohlen
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Midazolam 7,5 mg oral	Midazolam oral C _{max} ↑ 2,5- bis 3,4fach, AUC ↑ 6,6- bis 10,8fach	Kontraindiziert
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C _{max} ↑, AUC ↑	Kontraindiziert
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,8fach	Mit Vorsicht anwenden
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C _{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48 %	Mit Vorsicht anwenden
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C _{max} ↔, AUC ↑ 2,6fach	Mit Vorsicht anwenden
Buspiron 10 mg	Buspiron C _{max} ↑ 13,4fach, AUC ↑ 19,2fach	Mit Vorsicht anwenden
Midazolam 7,5 mg i. v.	Midazolam 7,5 mg i. v.: Konzentration ↑; Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Midazolam nach oromukosaler Anwendung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Risperidon 2-8 mg/Tag	Risperidon und aktiver Metabolit Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C _{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Mit Vorsicht anwenden
Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Respiratorisches System: Sonstige Arzneimittel zur Behandlung des Respirationstrakts		
Lumacaftor/Ivacaftor 200/250 mg oral zweimal täglich	Ivacaftor C _{max} ↑ 3,6fach, AUC ↑ 4,3fach Lumacaftor C _{max} ↔, AUC ↔	Nicht empfohlen
Ivacaftor	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Ivacaftor erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Sonstige Gynäkologika		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Urologika		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Fesoterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration des aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin erhöht.	Mäßige oder schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz: Kontraindiziert Leichte Nieren- oder Leberinsuffizienz: Eine Anwendung als Begleitmedikament sollte vermieden werden Normale Nieren- und Leberfunktion: Mit Vorsicht anwenden (maximale Fesoterodin-Dosis von 4 mg).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der Tabelle

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Urologika		
Solifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Solifenacin erhöht.	Schwere Niereninsuffizienz: Kontraindiziert Mäßige oder schwere Leberinsuffizienz: Kontraindiziert Bei allen anderen Patienten mit Vorsicht anwenden (maximale Solifenacin-Dosis von 5 mg).
Vardenafil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Vardenafil erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten über 75 Jahren; ansonsten nicht empfohlen.
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion und benigne Prostatohyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin C _{max} ↑ 2fach, AUC ↑ 2fach; N-Desethyloxybutynin C _{max} ↔, AUC ↔ Nach transdermaler Anwendung: Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Oxybutynin nach transdermaler Anwendung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sonstige Arzneimittel und Substanzen		
Colchicin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Colchicin erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Für alle anderen Patienten nicht empfohlen.
Eliuglstat	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Eliuglstat erhöht.	Kontraindiziert bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern. Kontraindiziert bei intermediären CYP2D6-Metabolisierern oder extensiven CYP2D6-Metabolisierern, die einen starken oder mäßigen CYP2D6-Inhibitor anwenden. Mit Vorsicht anzuwenden bei intermediären und extensiven CYP2D6-Metabolisierern. Bei extensiven CYP2D6-Metabolisierern mit leichter Leberinsuffizienz sollte eine Dosis von 84 mg/Tag Eliuglstat erwogen werden.
Cinacalcet	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Cinacalcet erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sempera Liquid 10 mg/ml darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen, in denen der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fetus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

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

Epidemiologische Daten von exponierten Schwangeren, die Itraconazol im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten – überwiegend Patientinnen, die eine kurzzeitige Behandlung wegen vulvovaginaler Candidose erhalten hatten –

zeigten im Vergleich zu den Kontrollpersonen, die keinen bekannten Teratogenen ausgesetzt waren, kein erhöhtes Risiko für Malformationen. In einem Ratten-Modell wurde gezeigt, dass Itraconazol die Plazentaschranke passiert.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Sempera Liquid 10 mg/ml 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 10 mg/ml 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Sempera Liquid 10 mg/ml am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder anhand von Spontanberichten identifiziert wurden, waren Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Dyspnoe, Husten, Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Hautausschlag und Fieber. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwere allergische Reaktionen, Herzversagen/kongestive Herzinsuffizienz/Lungenödem, Pankreatitis, schwere Hepatotoxizität (einschließlich 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 Tabelle 3 stammen aus klinischen, doppelblinden und open-label Studien mit Sempera Liquid 10 mg/ml, in denen 889 Patienten wegen oropharyngealer und ösophagealer Candidose behandelt wurden, sowie aus Spontanberichten.

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

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält weitere mit Itraconazol assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Sempera Kapseln und Sempera Infusionslösung berichtet

Tabelle 3

Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Hypersensitivität*
<i>Nicht bekannt</i>	Serumkrankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Gelegentlich</i>	Hypokaliämie
<i>Nicht bekannt</i>	Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie
<i>Gelegentlich</i>	Periphere Neuropathie*, Parästhesie, Hypästhesie
Augenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Sehstörungen (einschließlich Diplopie und Verschwommensehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Gelegentlich</i>	Tinnitus
<i>Nicht bekannt</i>	Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*
Herzkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Herzversagen
<i>Nicht bekannt</i>	Kongestive Herzinsuffizienz*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie
<i>Gelegentlich</i>	Obstipation
<i>Nicht bekannt</i>	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Leberversagen*, Hyperbilirubinämie
<i>Nicht bekannt</i>	Schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
<i>Häufig</i>	Hautausschlag
<i>Gelegentlich</i>	Urtikaria, Pruritus
<i>Nicht bekannt</i>	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vasculitis, Alopezie, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Gelegentlich</i>	Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig</i>	Fieber
<i>Gelegentlich</i>	Ödem
Untersuchungen	
<i>Nicht bekannt</i>	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut

* siehe Abschnitt 4.4

wurden, mit Ausnahme der Nebenwirkung „Entzündung an der Injektionsstelle“, die für die intravenöse Art der Anwendung spezifisch ist.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Granulozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems: Anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie

Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz, Tremor

Herzkrankungen: Linksventrikuläre Insuffizienz, Tachykardie

Gefäßerkrankungen: Hypertonie, Hypotonie

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastrointestinale Störung, Flatulenz

Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatitis, Gelbsucht, anomale Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Eingeschränkte Nierenfunktion, Pollakisurie, Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Generalisiertes Ödem, Gesichtsoedem, Schmerzen im Brustkorb, 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

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit von Sempera Liquid 10 mg/ml 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 10 mg/ml 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

Im Allgemeinen stimmen die unerwünschten Ereignisse, über die bei einer Überdosierung berichtet wurde, mit den in dieser Itraconazol Fachinformation bereits genannten Nebenwirkungen überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Itraconazol ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Antimykotika, Triazole und Tetrazol-Derivate
ATC-Code: J02AC02

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die 14-alpha-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-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

Grenzwerte für Itraconazol wurden vom EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) mit Grenzwerten für antimykotische Substanzen, Version 10.0, gültig ab 04-Feb-2020, etabliert.

Candida- und Aspergillus-Arten	Minimale Hemmkonzentration (MHK) Grenzwert (mg/l)	
	≤ S (empfindlich)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

Es gibt zurzeit keine ausreichenden Belege, um klinische Grenzwerte für *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* und nicht-artbezogene Grenzwerte für *Candida* festzulegen. Es gibt zurzeit keine ausreichenden Belege, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus niger*^{4,5} und nicht-artbezogene Grenzwerte für *Aspergillus spp.*⁵ festzulegen.

- 1 Es wird empfohlen, die Azol-Talkonzentrationen bei Patienten, die aufgrund einer Pilzinfektion behandelt werden, zu überwachen.
- 2 Der Bereich der technischen Unsicherheit (*Area of technical uncertainty*, ATU) liegt bei 2 mg/L. Dieser wird als R mit folgendem Kommentar berichtet: „In einigen klinischen Situationen (nicht-invasive Infektionsformen) kann Itraconazol verwendet werden, sofern eine ausreichende Exposition gewährleistet ist.“
- 3 Die epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFFs) für diese Arten sind im Allgemeinen höher als für *C. albicans*.
- 4 Die epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFF) für diese Arten sind im Allgemeinen um eine zweifache Verdünnung höher als für *A. fumigatus*.
- 5 Die MHK-Werte für Isolate von *A. niger* und *A. versicolor* sind im Allgemeinen höher als die für *A. fumigatus*. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einem schlechteren klinischen Ansprechen führt.

Mit Methoden des CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, M60 *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*, 2. Edition, 2020), wurden bisher keine interpretierbaren Grenzwerte von Itraconazol für *Candida*-Arten und Schlauchpilze etabliert.

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 spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Epidermophyton floccosum</i>
Fonsecaea spp. ¹
Geotrichum spp.
Histoplasma spp.
Malassezia (früher Pityrosporum) spp.
Microsporum spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (früher <i>Penicillium</i>) <i>marnettei</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
Trichophyton spp.
Trichosporon 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
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
Scopulariopsis spp.

- ¹ Diese Organismen können bei Patienten, die von einer Reise außerhalb Europas zurückgekehrt sind, vorgefunden werden.
- ² Über itraconazolresistente Stämme von *Aspergillus fumigatus* wurde 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, anomale Leberfunktion und Bauchschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Itraconazol

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale
Spitzenplasmakonzentrationen werden innerhalb von 2,5 Stunden nach Anwendung der oralen Lösung erreicht. Aufgrund einer nichtlinearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol bei Mehrfachgabe im Plasma. Steady-State-Konzentrationen werden in der Regel innerhalb von 15 Tagen erreicht, dies mit 4 bis 7fach höheren C_{max} und

AUC-Werten im Vergleich zur Einmalgabe. Nach oraler Gabe von 200 mg einmal täglich werden Steady-State C_{max} -Werte von rund 2 µg/ml erreicht. Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol variiert im Allgemeinen zwischen 16 bis 28 Stunden nach Einmalgabe und steigert sich auf 34 bis 42 Stunden bei wiederholter Gabe. Sobald die Behandlung beendet wird, fallen die Itraconazol-Plasmaspiegel innerhalb von 7–14 Tagen auf eine nahezu nicht nachweisbare Plasmakonzentration, abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer. Die mittlere Plasma-Clearance von Itraconazol nach intravenöser Anwendung beträgt 278 ml/min. Bei höherer Dosierung sinkt die Itraconazol-Clearance aufgrund eines sättigbaren hepatischen Metabolismus.

Resorption

Nach Einnahme der oralen Lösung wird Itraconazol schnell resorbiert.

Spitzenplasmakonzentrationen von Itraconazol werden innerhalb von 2,5 Stunden nach Einnahme der oralen Lösung unter Nüchternkondition erreicht. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme beträgt die beobachtete absolute Bioverfügbarkeit ungefähr 55 % und steigt um 30 %, wenn die Lösung in nüchternem Zustand eingenommen wird. Die Itraconazol-Exposition ist bei Einnahme der oralen Lösung höher als bei Einnahme der Kapsel, wenn die gleiche Dosis des Arzneimittels gegeben wird (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 Talplasmakonzentrationen 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 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.

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 ± 17 versus 16 ± 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 Abschnitt 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 ml/min \times 1,73 m² 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

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 gegeben 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.

Hydroxypropylbetadex

Die orale Bioverfügbarkeit von Hydroxypropylbetadex, welches als Lösungsvermittler von Itraconazol in der oralen Lösung enthalten ist, ist durchschnittlich niedriger als 0,5 % und vergleichbar mit der von Hydroxypropylbetadex alleine. Die niedrige orale Bioverfügbarkeit von Hydroxypropylbetadex wird durch Nahrungsaufnahme nicht verändert und bleibt bei Einmal- wie Mehrfachgabe gleich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Itraconazol

Itraconazol ist kein primäres Karzinogen bei Ratten bei bis zu 13 mg/kg KG/Tag (männlich) und 52 mg/kg KG/Tag (weiblich) oder bei Mäusen bei bis zu 80 mg/kg KG/Tag (dem 1fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag).

Präklinische Daten zu Itraconazol ließen keine besonderen Hinweise bezüglich Genotoxizität, primärer Kanzerogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität erkennen. Bei hohen Dosen (40 und 80 mg/kg KG/Tag bei Ratten [dem 1- bis 2fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag]) wurden Wirkungen in Nebennierenrinde, Leber und dem mononukleären Phagozytensystem beobachtet, sie scheinen jedoch nur von geringer Relevanz für die vorgegebene klinische Anwendung zu sein. Nach Langzeitgabe wurde bei jungen Hunden eine insgesamt verminderte Knochenmineraldichte beobachtet (bei bis zu 20 mg/kg KG/Tag [dem 2fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag]) wurde keine Toxizität beobachtet) und bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenplatte, eine Verdünnung der Zona compacta der großen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

Hydroxypropylbetadex

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Hydroxypropylbetadex Adenokarzinome im Dickdarm (bei einer Dosis von 5 000 mg/kg KG/Tag [dem 3fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen von 16 g basierend auf mg/m²/Tag]) und exokrine Pankreas-Adenokarzinome (bei Dosen von 500, 2 000 und 5 000 mg/kg KG/Tag [dem 0,3-, 1,2- und 3fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen von 16 g basierend auf mg/m²/Tag]). Diese Ergebnisse wurden in einer ähnlichen Karzinogenitätsstudie an Mäusen nicht beobachtet. Die klinische Relevanz der Adenokarzinome im Dickdarm ist gering und der Induktionsmechanismus der exokrinen Pankreas-Adenokarzinome wird beim Menschen als nicht relevant erachtet.

Reproduktionstoxizität

Es hat sich gezeigt, dass Itraconazol bei Ratten ab 40 mg/kg KG/Tag und bei Mäusen ab 80 mg/kg KG/Tag (jeweils dem 1fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag) einen dosisabhängigen Anstieg der maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursachte. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität in Form von größeren Skelettdéfekten und bei Mäusen in Form von Enzephalozele und Makroglossie. Bei Kaninchen wurden in einer Dosis von bis zu 80 mg/kg KG/Tag (dem 4fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag) keine teratogenen Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin)
Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420)
Propylenglycol (E 1 520)
Kirscharoma 1 [enthält Propylenglycol (E 1 520) und Ethanol]
Kirscharoma 2 [enthält Propylenglycol (E 1 520)]
Karamell-Aroma
Saccharin-Natrium
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 2 Jahre
- Haltbarkeit 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 kindergesicherten Polypropylen-Schraubverschluss und einem LDPE-Einsatzring. Messbecher mit einer Graduierung von 10 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Flasche mit dem kindergesicherten Verschluss kann folgendermaßen geöffnet werden:

Drücken Sie den Schraubverschluss aus Polypropylen nach unten und drehen Sie ihn gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn. Ein Messbecher wird mit Sempera Liquid 10 mg/ml Lösung mitgeliefert. Verwenden Sie den Messbecher so, wie er auf der Flasche sitzt. Achten Sie darauf, dass die Seite mit der Graduierung nach oben zeigt (die Seite, die weniger fasst); dies ist die Seite, die Sie befüllen müssen. Wenn der Pfeil an der Seite des Messbechers nach oben zeigt, ist die richtige Seite nach oben gerichtet.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Tel.-Nr.: 02137/955-955
www.janssen.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMER

39682.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.10.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26.04.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt