

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SEMPERA® Kapseln 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Saccharose.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel
SEMPERA Kapseln sind pink und blau gefärbt und enthalten Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oberflächliche Mykosen

SEMPERA Kapseln sind – wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam ist – zur Behandlung folgender Pilzinfektionen angezeigt:

- Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus)
- Pityriasis versicolor
- durch Dermatophyten und/oder Hefen verursachte Pilzinfektionen der Finger- und Zehennägel, die mit Onycholysis und/oder Hyperkeratose einhergehen
- mykotische Keratitis durch *Aspergillus* spp., Hefen (*Candida*), *Fusarium* spp.

Systemische Mykosen

SEMPERA Kapseln sind zur Behandlung von systemischen Mykosen angezeigt:

- Candidose
- Aspergillose
- nichtmeningealer Kryptokokkose (bei immunsupprimierten Patienten mit Kryptokokkose und allen Patienten mit Kryptokokkose des zentralen Nervensystems sind SEMPERA Kapseln nur angezeigt, wenn die Therapien der ersten Wahl ungeeignet erscheinen oder unwirksam sind)
- Histoplasmose
- Sporotrichose
- Paracoccidioidomykose
- Blastomykose
- andere selten auftretende systemische oder tropische Mykosen

SEMPERA Kapseln können zur Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis angewendet werden bei Patienten,

- die auf Amphotericin B/Flucytosin nicht ansprechen
- oder bei denen Amphotericin B/Flucytosin auf Grund einer Nierenschädigung oder aus anderen Unverträglichkeitsgründen kontraindiziert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Siehe obenstehende Tabellen

Itraconazol verbleibt wesentlich länger in der Haut und in den Nägeln als im Blut. Eine optimale Heilung wird daher bei Pilzkrankungen der Haut 2–4 Wochen, bei Pilzkrankungen der Nägel 6–9 Monate nach Absetzen der SEMPERA Kapseln erreicht.

Siehe Tabelle auf Seite 2

| Oberflächliche Mykosen (der Haut, der Schleimhäute, der Augen) | | |
|--|---|----------------------------|
| Anwendungsgebiet | Dosierung | Behandlungsdauer |
| Dermatomykosen | 1 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag) oder 1 × täglich 1 Hartkapsel (entspr. 100 mg Itraconazol pro Tag) | 7 Tage oder 2 Wochen |
| Dermatomykosen der Handinnenflächen und Fußsohlen | 2 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) oder 1 × täglich 1 Hartkapsel (entspr. 100 mg Itraconazol pro Tag) | 7 Tage oder 4 Wochen |
| Pityriasis versicolor | 1 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag) | 7 Tage |
| Bei einigen immunsupprimierten Patienten, z. B. mit Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen, kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erniedrigt sein. Eine Verdopplung der Dosis kann angezeigt sein. | | |
| Mykotische Keratitis | 1 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag) | 3 Wochen |

| Onychomykosen, verursacht durch Dermatophyten und/oder Hefepilze | |
|--|---|
| Intervalltherapie (Einnahme mit Unterbrechung) | Dosierung und Behandlungsdauer |
| | Eine Intervalltherapie beinhaltet das folgende Dosierungsschema: 2 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) für eine Woche. Intervallbehandlungen werden immer durch ein 3-wöchiges, einnahmefreies Intervall unterbrochen (siehe beigefügte Tabelle). Zwei Intervallbehandlungen werden für Fingernagelinfektionen empfohlen und drei Intervallbehandlungen für Fußnagelinfektionen. Das klinische Ansprechen wird sich zeigen, wenn der Nagel nach Beendigung der Behandlung wieder nachwächst. |

Insbesondere bei Befall der Zehennägel kann der endgültige Therapieerfolg erst nach weiteren 3 Monaten (ohne Behandlung) eintreten.
Bei der Therapie von Onychomykosen sollte aus toxikologischen Gründen (siehe Abschnitt 5.3) die Behandlungsdauer 3 Monate nicht überschreiten.
Hinweis: Um ein gutes Ergebnis zu erreichen, sollte der erkrankte Nagelbereich vor Behandlungsbeginn möglichst wenig traumatisierend (z. B. mit Harnstoffsalben) entfernt werden.

| Lokalisation der Onychomykose | Woche 1 | Woche 2 | Woche 3 | Woche 4 | Woche 5 | Woche 6 | Woche 7 | Woche 8 | Woche 9 |
|---|-------------|--------------------------|---------|---------|-------------|--------------------------|---------|---------|-------------|
| Fußnägel mit oder ohne Fingernagelbeteiligung | Intervall 1 | Itraconazol-freie Wochen | | | Intervall 2 | Itraconazol-freie Wochen | | | Intervall 3 |
| Nur Fingernägel | Intervall 1 | Itraconazol-freie Wochen | | | Intervall 2 | | | | |

| kontinuierliche Therapie (Einnahme ohne Unterbrechung) | Dosierung | Behandlungsdauer |
|---|--|--|
| | 1 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag) | In der Regel 3 Monate (bei alleinigem Befall der Fingernägel kann eine kürzere Behandlungsdauer ausreichen). |

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

Die Anwendung von SEMPERA Kapseln 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 sind nur begrenzt verfügbar und liegen für die orale Lösung bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG täglich, aufgeteilt auf zwei Einnahmen, vor (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Nagelmykosen sollten Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vorerst von der Behandlung ausgeschlossen werden,

| Systemmykosen | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------|---|
| Anwendungsgebiet | Dosierung | Behandlungsdauer ¹ | Bemerkungen |
| Aspergillose | 1 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag) | 2–5 Monate | Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 × täglich (morgens und abends) 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) erhöhen. |
| Candidose | 1 × täglich 1 bis 2 Hartkapseln (entspr. 100–200 mg Itraconazol pro Tag) | 3 Wochen–7 Monate | Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 × täglich (morgens und abends) 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) erhöhen. |
| Nichtmeningale Kryptokokkose | 1 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag) | 2 Monate–1 Jahr | In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt. |
| Kryptokokken-Meningitis | 2 × täglich (morgens und abends) 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) | 8–10 Wochen | In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt. Erhaltungstherapie: siehe Abschnitt 4.4. |
| Histoplasmose | 1 × täglich 2 Hartkapseln bis 2 × täglich (morgens und abends) 2 Hartkapseln (entspr. 200–400 mg Itraconazol pro Tag) | 8 Monate | |
| Blastomykose | 1 × täglich 1 Hartkapsel bis 2 × täglich (morgens und abends) 2 Hartkapseln (entspr. 100–400 mg Itraconazol pro Tag) | 6 Monate | |
| Lymphokutane und kutane Sporotrichose | 1 × täglich 1 bzw. 2 Hartkapseln (entspr. 100 bzw. 200 mg Itraconazol pro Tag) (umschriebene Läsionen) oder 2 × täglich 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) (großflächige Läsionen) | 3–6 Monate | |
| Paracoccidioidomykose | 1 × täglich 1 Hartkapsel (entspr. 100 mg Itraconazol pro Tag) | 6 Monate | Es liegen keine Daten bezüglich der Wirksamkeit von SEMPERA Kapseln in der angegebenen Dosierung zur Behandlung einer Paracoccidioidomykose bei AIDS-Patienten vor. |
| Chromomykose | 1 × täglich 1 bis 2 Hartkapseln (entspr. 100–200 mg Itraconazol pro Tag) | 6 Monate | |

¹ Die Behandlungsdauer sollte in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen angepasst werden.

da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Ältere Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit SEMPERA Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit SEMPERA Kapseln 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 Arzneimittel-

therapien 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 einnehmen (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.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sind unzerkaut direkt nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit einzunehmen, um eine maximale Resorption zu erreichen. Die Hartkapseln müssen als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

SEMPERA Kapseln dürfen 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 Kapseln dürfen während der Schwangerschaft ausschließlich bei lebensbedrohlichen Indikationen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit SEMPERA Kapseln behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft durch geeignete kontrazeptive Maßnahmen verhindert werden. Eine effektive Kontrazeption sollte bis zur ersten Menstruation nach Behandlungsende fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von SEMPERA Kapseln ist mit einer Reihe von CYP3A4-Substraten, wie nachfolgend beispielhaft gelistet, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 Kapseln sollten bei Patienten, die auf andere Azole allergisch reagieren, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Kardiale Wirkungen

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

| | | |
|---|---|---|
| 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 Leuk- ämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosisitratrati- onsphase 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 |
| Bepridil | Finerenon | Ranolazin |
| Disopyramid | Ivabradin | Sildenafil (pulmonale Hypertonie) |
| Dofetilid | Lercanidipin | |
| Dronedaron | Nisoldipin | |
| Arzneimittel bei gastrointestinalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übel- keit; 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 Nieren- insuffizienz oder mäßiger bis schwerer Leber- insuffizienz) |
| 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-Metaboli- sierere sind, bei intermediären oder extensiven CYP2D6- Metabolisierern, die einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor anwenden) | |

diese Veränderungen gingen bis zur nächs-
ten intravenösen Gabe wieder zurück. Für
orale Darreichungsformen ist die klinische
Bedeutung dieser Beobachtungen unbe-
kannt.

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 Gesamttagesdo-
sis von Itraconazol ansteigen könnte.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz,
auch in der Anamnese, sollten nur dann mit
SEMPERA Kapseln behandelt werden,
wenn der Nutzen die Risiken deutlich über-
wiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobe-
wertung sollten dabei Faktoren wie Schwere-
grad der Erkrankung, Dosierung und Dauer
der Behandlung (z. B. Gesamttagesdosen)
sowie die individuellen Risikofaktoren für
eine kongestive Herzinsuffizienz einge-
schlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren
zählen Herzerkrankungen wie koronare
Herzkrankheit und/oder Herzklappener-
krankung, schwere Lungenerkrankungen,
wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung,
Nierenversagen und andere Erkrankun-
gen, die zu Ödemen führen können.
Diese Patienten sollten über die Anzeichen
und Symptome einer kongestiven Herzin-
suffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten
vorsichtig therapiert und während der Be-
handlung sollte auf Anzeichen und Symp-
tome einer kongestiven Herzinsuffizienz
geachtet werden. Bei entsprechenden An-
zeichen oder Symptomen sollte die Be-
handlung mit SEMPERA Kapseln abgebro-
chen werden.

Calciumkanalblocker können negativ in-
otrope Wirkungen haben, welche die von
Itraconazol verstärken können. Zusätzlich
kann Itraconazol die Metabolisierung von
Calciumkanalblockern hemmen. Deshalb
sollte die gemeinsame Anwendung von
Itraconazol und Calciumkanalblockern we-
gen des erhöhten Risikos für kongestive
Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen (siehe
Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf die Leber

Unter der Anwendung von SEMPERA Kap-
seln 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 Behandlungs-
monats, einige davon innerhalb der ersten
Behandlungswoche beobachtet. Bei Pa-
tienten, die SEMPERA Kapseln erhalten,
sollte eine Überwachung der Leberfunktion
in Betracht gezogen werden.
Patienten sollten angewiesen werden, ihrem
Arzt unverzüglich Anzeichen und Sympto-
me einer vermuteten Hepatitis wie Appetit-
losigkeit, 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.

Erniedrigte Azidität des Magens

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus der SEMPERA Kapsel beeinträchtigt. Patienten mit einer erniedrigten Azidität des Magens, die entweder durch eine Erkrankung (z. B. Patienten mit Achlorhydrie) oder durch eine Begleitmedikation (z. B. Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen) bedingt ist, sollten SEMPERA Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, einnehmen. Die antifungale Aktivität sollte überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Klinische Daten zur Anwendung von SEMPERA Kapseln bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Die Anwendung von SEMPERA Kapseln 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 Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit SEMPERA Kapseln 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 Kapseln 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.

Hörverlust

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

Immunsupprimierte Patienten

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

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

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

AIDS-Patienten

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

Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die auf die Behandlung mit SEMPERA Kapseln 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 Bei-

spiel kann die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit CYP3A4-induzierenden Wirkstoffen zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Itraconazol und damit zu Therapieversagen führen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit einigen Substraten von CYP3A4 zum Anstieg der Plasmakonzentrationen 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 Plasmakonzentration 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 gegeneinander auszutauschen, da bei gleicher Dosierung die Arzneimittelexposition bei Einnahme der oralen Lösung größer ist als bei Einnahme der Kapseln.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten SEMPERA Kapseln nicht einnehmen.

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 Biotrans-

formation, Wechselwirkungen, potenziellen Risiken und spezifische Maßnahmen zur gleichzeitigen Anwendung geprüft werden.

Die in diesen Tabellen beschriebenen Wechselwirkungen 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: Die Anwendung des Arzneimittels während und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behand-

lung mit Itraconazol sollte vermieden werden, 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 Plasmakonzentration 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

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 |
| 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 |

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 Itraconazolspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme) | Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4) |
|--|--|--|
| 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 |
| 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 |

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) |
|---|---|--|
| Antihistaminika zur systemischen Anwendung | | |
| 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 Dosisitrationsphase 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 |
| 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 |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

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 | | |
| 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 gastrointestinalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit; Laxanzien; Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen 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 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) |
|--|---|--|
| 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 10

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 Prostatahyperplasie), 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 transdormaler Anwendung: Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Oxybutynin nach transdormaler 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. |
| Eliglustat | Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Eliglustat 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 Eliglustat 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 Kapseln dürfen 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).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Informationen zur Anwendung von SEMPERA Kapseln während der Schwangerschaft vor. In Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Fälle von angeborenen Missbildungen berichtet. Dazu gehörten Missbildungen des

Skeletts, des Urogenitaltrakts, des kardiovaskulären Systems, des Auges, der Chromosomen sowie multiple Malformationen. Ein Kausalzusammenhang mit SEMPERA Kapseln wurde bisher nicht festgestellt.

Epidemiologische Daten von exponierten Schwangeren, die Itraconazol im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten – überwiegend Patientinnen, die

eine kurzzeitige Behandlung wegen vulvo-vaginaler 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

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit SEMPERA Kapseln behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft durch geeignete kontrazeptive Maßnahmen verhindert werden. Eine effektive Kontrazeption sollte bis zur ersten Menstruation nach Behandlungsende fortgesetzt werden.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher dürfen SEMPERA Kapseln 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 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 (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 Auflistung 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 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)

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält weitere mit Itraconazol assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit SEMPERA Liquid und SEMPERA 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 (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel, Somnolenz, Tremor

Herzkrankungen: Herzversagen, linksventrikuläre Insuffizienz, Tachykardie

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

* siehe Abschnitt 4.4

Gefäßkrankungen: Hypertonie, Hypotonie

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastrointestinale Störung

Leber- und Gallenerkrankungen: Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: 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, Gesichtsoedem, Schmerzen 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

Kinder und Jugendliche

SEMPERA Kapseln

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 werden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

SEMPERA Liquid

Die Unbedenklichkeit von oralem Itraconazol wurde mit Sempera Liquid, Lösung zum Einnehmen, anhand von 250 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren, die an fünf offenen klinischen Studien teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten mindestens 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 Ausprägung 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 Symptome einer Überdosierung mit den 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.

Es wird geraten, die Giftzentrale für die aktuellen Empfehlungen zum Management einer Überdosierung zu kontaktieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

PK/PD-Beziehung

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

Resistenzmechanismen

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

- Überexpression von *ERG11*, dem Gen, das für die 14-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 $MHK_{90} < 1$ mg Itraconazol/l. Es besteht keine Korrelation zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und klinischer Wirksamkeit.

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

¹ Diese Organismen können bei Patienten, die von einer Reise außerhalb Europas zurückgekehrt sind, vorgefunden werden.

- ² Über Itraconazol-resistente Stämme von *Aspergillus fumigatus* wurde berichtet.
³ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit.

Kinder und Jugendliche

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

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale
 Die maximalen Itraconazol-Plasmaspiegel werden innerhalb von 2–5 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. In Konsequenz einer nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei Mehrfachgabe. Im Allgemeinen werden Steady-state-Konzentrationen innerhalb von rund 15 Tagen erreicht, wobei die C_{max} -Werte nach 100 mg 1 \times /Tag 0,5 μ g/ml, nach 200 mg 1 \times /Tag 1,1 μ g/ml und nach 200 mg 2 \times /Tag 2,0 μ g/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 SEMPERA 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 Nüchtern-einnahme gesteigert werden, wenn SEMPERA Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, eingenommen werden. Als SEMPERA 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 SEMPERA Kapseln.

Die Itraconazol Exposition ist bei der Kapselformulierung niedriger als bei der oralen Lösung, wenn die gleiche Dosierung des Arzneistoffes gegeben wird.

Verteilung

Der Großteil von Itraconazol wird an Plasmaproteine gebunden (99,8 %) mit Albumin als Hauptbindungsprotein (99,6 % für den Hydroxymetaboliten). Es hat zudem eine ausgeprägte Affinität zu Lipiden. Itraconazol liegt nur zu 0,2 % als freie Substanz im Plasma vor. Itraconazol hat ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (> 700 l), was eine extensive Gewebeverteilung vermuten lässt. Die gefundenen Konzentrationen in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln waren zweibis 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 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 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-montigen Behandlungszeit bestehen.

Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie wurde an 6 gesunden Probanden und 12 zirrhatischen Patienten durchgeführt, in der eine 100-mg-Einzeldosis Itraconazol in Form einer Kapsel gegeben wurde. Bei den zirrhatischen 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 zirrhatischen Patienten und gesunden Probanden gleich. Daten zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei zirrhatischen 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 $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ 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_{0-24h}). 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 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. Bei gleicher täglicher Dosis waren bei zweimal täglicher Dosierung verglichen mit einmal täglicher Dosierung die Spitzen- und Talkonzentrationen mit denen der Erwachsenen bei einmal täglicher Dosierung vergleichbar. 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

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 $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$).

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 $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$]) 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 $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$]) wurde keine Toxizität beobachtet) und bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenplatte, eine Verdünnung der Zona compacta der großen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

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 $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$) 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 $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$) keine teratogenen Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zucker-Stärke-Pellets (enthalten Saccharose, Maisstärke und gereinigtes Wasser)
Hypromellose
Macrogol (20 000)
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Erythrosin (E 127)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit
15 Hartkapseln
30 Hartkapseln
180 (12 × 15) Hartkapseln (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

31040.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. November 1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt