

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sporanox 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Sporanox Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Itraconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

104 mg Propylenglykol; 400 mg Hydroxypropyl- β (Cyclodextrin);

198 mg Sorbit;

0,005 mg Ethanol

pro ml Sporanox Lösung zum Einnehmen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Sporanox Lösung zum Einnehmen ist eine klare, gelbe bis leicht bernsteinfarbene Lösung mit Kirschgeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sporanox Lösung zum Einnehmen ist zur Behandlung folgender Anwendungsgebiete indiziert:

- zur Behandlung von oralen und/oder oesophagealen Candidosen bei HIV-positiven oder anderen immunsupprimierten Patienten.
- zur Prophylaxe von Systemmykosen, für die eine Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol zu erwarten ist und eine 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/Mikroliter) zu erwarten ist. Zur Prävention der Aspergillose liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur unzureichende klinische Daten zur Wirksamkeit vor.

Nationale und/oder lokale Richtlinien zur angemessenen Anwendung von antimykotischen Substanzen sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Um eine optimale Resorption zu erzielen, sollte Sporanox Lösung zum Einnehmen ohne Mahlzeit eingenommen werden (die Patienten sollten dazu angehalten werden, mindestens 1 Stunde nach Einnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen).

Zur Behandlung von oralen und/oder oesophagealen Candidosen sollte der Mund vor dem Schlucken mit der Lösung ausgespült werden (etwa 20 Sekunden). Nach der Anwendung sollte nicht nachgespült werden.

- Behandlung von oralen und/oder oesophagealen Candidosen: Eine Woche lang 200 mg (= 2 Messbecher) pro Tag, vorzugsweise auf zwei Einnahmen verteilt, oder alternativ als Einzeldosis. Wenn nach einer Woche keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung noch eine weitere Woche fortgeführt werden.
- Behandlung von Fluconazol-resistenten oralen und/oder oesophagealen Candidosen: Zwei Wochen lang 100 bis 200 mg (=1–2 Messbecher) zweimal täglich. Wenn nach zwei Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung für weitere zwei Wochen fortgeführt werden. Wenn keine Anzeichen einer Besserung auftreten, sollte die tägliche Dosis von 400 mg nicht länger als 14 Tage verabreicht werden.
- Prophylaxe von Pilzinfektionen: 5 mg/kg/Tag, auf zwei Einnahmen verteilt. In klinischen Studien wurde die Prophylaxebehandlung 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/Mikroliter auf. Die Behandlung wurde bis zur Normalisierung der neutrophilen Granulozyten (d. h. > 1 000 Zellen/Mikroliter) fortgeführt.

Pharmakokinetische Parameter aus klinischen Studien an Patienten mit Neutropenie zeigten erhebliche individuelle Unterschiede. Besonders bei bestehenden gastrointestinalen Störungen, Diarrhöe und während längerer Behandlung mit SporanoX Lösung zum Einnehmen sollten Blutspiegelkontrollen erwogen werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter gastrointestinaler Motilität

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SporanoX Lösung zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.4 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die Anwendung von SporanoX Lösung zum Einnehmen wird bei Kindern und Jugendlichen 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 bei Kindern mit 5 mg/kg täglich, aufgeteilt auf 2 Einnahmen, sind nur begrenzt verfügbar (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion

Für die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion sind nur begrenzte Daten verfügbar. Bei dieser Patientengruppe ist dieses Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Für die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion sind nur begrenzte Daten verfügbar. 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). Bei dieser Patientengruppe ist dieses Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden und eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Sporanox Lösung zum Einnehmen darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Itraconazol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.
- Sporanox Lösung zum Einnehmen sollte Patienten mit Anzeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie kongestiver Herzinsuffizienz oder einer kongestiven Herzinsuffizienz in der Vergangenheit, außer zur Behandlung von lebensbedrohlichen oder anderen schweren Infektionen, nicht verabreicht werden. Siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.
- Eine Anwendung von Sporanox Lösung zum Einnehmen ist während einer Schwangerschaft bei nicht-lebensbedrohlichen Zuständen zu unterlassen (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Sporanox Lösung zum Einnehmen, ist mit einer Reihe von CYP3A4-Substraten, wie nachfolgend beispielhaft gelistet, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

<u>Analgetika; Anästhetika</u>		
Mutterkornalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethylergometrin)		
<u>Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung</u>		
<u>Isavuconazol</u>		
<u>Anthelminthika; Antiprotozoika</u>		
<u>Halofantrin</u>		
<u>Antihistaminika zur systemischen Anwendung</u>		
<u>Astemizol</u>	<u>Mizolastin</u>	<u>Terfenadin</u>
<u>Antineoplastische Wirkstoffe</u>		
<u>Irinotecan</u>	Venetoclax (bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitrationphase von Venetoclax)	
<u>Antithrombotika</u>		
<u>Dabigatran</u>	<u>Ticagrelor</u>	
<u>Virustatika zur systemischen Anwendung</u>		

<u>Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir</u> (mit oder ohne Dasabuvir)		
<u>Herz-Kreislauf-System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)</u>		
<u>Aliskiren</u>	<u>Eplerenon</u>	<u>Chinidin</u>
<u>Bepridil</u>	<u>Finerenon</u>	<u>Ranolazin</u>
<u>Disopyramid</u>	<u>Ivabradin</u>	<u>Sildenafil (pulmonale Hypertonie)</u>
<u>Dofetilid</u>	<u>Lercanidipin</u>	
<u>Dronedaron</u>	<u>Nisoldipin</u>	
<u>Gastrointestinale Wirkstoffe, einschließlich Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen gastrointestinale Funktionsstörungen</u>		
<u>Cisaprid</u>	<u>Domperidon</u>	<u>Naloxegol</u>
<u>Immunsuppressiva</u>		
<u>Voclosporin</u>		
<u>Lipidmodifizierende Mittel</u>		
<u>Lovastatin</u>	<u>Lomitapid</u>	<u>Simvastatin</u>
<u>Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)</u>		
<u>Lurasidon</u>	<u>Pimozid</u>	<u>Sertindol</u>
<u>Midazolam (oral)</u>	<u>Quetiapin</u>	<u>Triazolam</u>
<u>Urologika</u>		
<u>Avanafil</u>	<u>Darifenacin</u>	<u>Solifenacin (bei Patienten mit stark beeinträchtigter Nierenfunktion oder mäßiger bis schwer beeinträchtigter Leberfunktion)</u>
<u>Dapoxetin</u>	<u>Fesoterodin (bei Patienten mit mäßiger bis schwer beeinträchtigter Leberfunktion).</u>	<u>Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren).</u>
<u>Verschiedene Wirkstoffe und andere Substanzen</u>		
<u>Colchicin (bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion)</u>	<u>Eliglustat (bei Patienten, die langsame Metabolisierer bzw. „Poor Metaboliser“ (PM), intermediäre Metabolisierer bzw. „Intermediate Metaboliser“ (IM) oder schnelle Metabolisierer bzw. „Extensive Metaboliser“ (EM) von CYP2D6-Substraten sind und einen starken oder mittelstarken CYP2D6-Inhibitor einnehmen).</u>	

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter gastrointestinaler Motilität

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

Kreuz-Allergie

Bezüglich einer Kreuz-Allergie zwischen Itraconazol und anderen antimykotischen Azol-Wirkstoffen stehen keine Informationen zur Verfügung. Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Azole soll SporanoX Lösung zum Einnehmen daher nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Kardiale Wirkungen

In einer Studie mit SporanoX i.v. an gesunden Probanden wurde eine vorübergehende symptomatische Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction beobachtet.

Es hat sich gezeigt, dass Itraconazol negativ-inotrop wirkt und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit SporanoX in Verbindung gebracht. Bei den spontanen Berichten wurde eine Herzinsuffizienz häufiger unter einer Tagesgesamtdosis von 400 mg als unter niedrigeren Tagesgesamtdosen berichtet, was vermuten lässt, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Tagesgesamtdosis von Itraconazol zunimmt.

SporanoX sollte bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder aus der Anamnese bekannter dekompensierter Herzinsuffizienz nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt deutlich gegenüber dem Risiko. Diese individuelle Nutzen-/Risikobewertung sollte Faktoren wie die Schwere der Indikation, Dosierung und Dauer der Behandlung und die individuellen Risikofaktoren im Hinblick auf dekompensierte Herzinsuffizienz berücksichtigen.

Diese Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz informiert, mit besonderer Vorsicht behandelt und während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Sollten Anzeichen oder Symptome während der Behandlung auftreten, sollte die SporanoX Therapie abgebrochen werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkung auf die Leber

Unter der Anwendung von SporanoX 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 SporanoX erhalten, sollte eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden.

Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich Anzeichen und mutmaßliche Symptome einer Hepatitis wie Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Erschöpfung, Bauchschmerzen oder dunkel gefärbten 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 SporanoX Lösung zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzt vor. Die Anwendung von SporanoX Lösung zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, außer der potenzielle Nutzen überwiegt die

potenziellen Risiken.

Anwendung bei älteren Patienten

Da zur Anwendung von SporanoX Lösung zum Einnehmen bei älteren Patienten nur begrenzte klinische Daten vorliegen, wird eine Anwendung von SporanoX Lösung zum Einnehmen bei älteren Patienten nur empfohlen, wenn der potenzielle Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Für die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion sind nur begrenzte Daten verfügbar. Bei dieser Patientengruppe ist dieses Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden. 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 SporanoX 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).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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 Diarrhöe als häufigste Nebenwirkung auf. Diese Störung des Gastrointestinaltraktes kann die Resorption beeinträchtigen und die mikrobiologische Flora verändern, wodurch möglicherweise eine Pilzkolonisation begünstigt wird. In diesem Fall sollte ein Absetzen von SporanoX Lösung zum Einnehmen erwogen werden.

Behandlung von schwer neutropenischen Patienten

SporanoX Lösung zum Einnehmen als Therapie für orale und/oder oesophageale Candidose wurde bei schwer neutropenischen Patienten nicht untersucht. In Anbetracht der pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2.), wird SporanoX Lösung zum Einnehmen nicht für die Initialtherapie bei Patienten mit einem unmittelbaren Risiko einer systemischen Candidose empfohlen.

Hörverlust

Bei Patienten, die mit Itraconazol behandelt worden sind, ist von einem vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust berichtet worden. In mehreren dieser Meldungen ist die gleichzeitige Einnahme von Chinidin beschrieben, welches kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust ist normalerweise reversibel, wenn die Behandlung gestoppt wird, bei einigen Patienten kann er aber bestehen bleiben.

Mukoviszidose

Bei Mukoviszidose-Patienten wurde eine Variabilität der Plasmaspiegel von Itraconazol beobachtet, die zu subtherapeutischen Konzentrationen führte. Das Risiko für subtherapeutische Konzentrationen kann bei 16-Jährigen höher sein. Wenn ein Patient nicht auf eine Sporanox Lösung zum Einnehmen anspricht, sollte über den Wechsel zu einer alternativen Therapie nachgedacht werden.

Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die mit der Sporanox Lösung zum Einnehmen in Zusammenhang gebracht werden könnte, ist die Therapie abzusetzen.

Kreuz-Resistenzen

Wenn Fluconazol resistente Stämme der *Candida* spp. systemischen Candidosen verursachen, kann nicht angenommen werden, dass diese Itraconazol sensibel sind. Deshalb sollte die Sensitivität getestet werden, bevor mit einer Itraconazol Therapie begonnen wird.

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 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 zu empfehlen oder mit Vorsicht anzuwenden sind, siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Austauschbarkeit

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

Hilfsstoffe der Sporanox Lösung zum Einnehmen

Sporanox Lösung zum Einnehmen enthält 7920 mg Sorbit in jeder 40 ml Dosis, dies entspricht 198 mg Sorbitol in jedem ml. Die additive Wirkung von gleichzeitig verabreichten Produkten, die Sorbit (oder Fructose) enthalten, und die Nahrungsaufnahme von Sorbit (oder Fructose) sollten beachtet werden. Der Gehalt an Sorbit in Arzneimitteln zur oralen Anwendung kann die Bioverfügbarkeit anderer Arzneimittel zur oralen Anwendung beeinflussen, die gleichzeitig verabreicht werden. Patienten mit erblicher Fructose-Intoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbit kann Magen-Darm-Beschwerden und eine milde abführende Wirkung verursachen.

Sporanox Lösung enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 40 ml Dosis, das heißt im Wesentlichen „natriumfrei“.

Sporanox Lösung zum Einnehmen enthält 0,2 mg Alkohol (Ethanol) in jeder 40-ml-Dosis, was äquivalent zu 0,005 mg/ml ist.

Die Alkoholmenge in einer 40 ml Dosis beträgt 0,2 mg Alkohol, was weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein entspricht und keine spürbaren Auswirkungen hat.

Sporanox Lösung zum Einnehmen enthält 16000 mg Cyclodextrin (e) in jedem 40 ml Dosis dies entspricht 400 mg/ml. Cyclodextrine können Verdauungsprobleme wie Durchfall verursachen. Es

liegen keine ausreichenden Informationen zu den Wirkungen von Cyclodextrin bei Kindern unter 2 Jahren vor. Daher sollte von Fall zu Fall über das Risiko / den Nutzen für den Patienten mit Sporanox Lösung zum Einnehmen entschieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sporanox Lösung zum Einnehmen enthält 4,2 g Propylenglykol in jeder 40-ml-Dosis, was äquivalent ist zu 104 mg Propylenglykol pro ml und darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen, in denen der potenzielle Nutzen für die Mutter den potenziellen Schaden für den Fötus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3). Sporanox Lösung zum Einnehmen darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung mit einem beliebigen Substrat für Alkoholdehydrogenase wie Ethanol kann bei Kindern unter 5 Jahren nachteilige Auswirkungen haben. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist eine Überwachung erforderlich, da unerwünschte Ereignisse, die Propylenglykol zugeschrieben werden, wie Nierenfunktionsstörungen (akute tubuläre Nekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörungen berichtet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Itraconazol wird hauptsächlich über 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 sowie ein Inhibitor des P-Glykoproteins und des BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Itraconazol kann die Pharmakokinetik anderer Substanzen beeinflussen, die ebenfalls diesen metabolischen Abbau- oder Proteintransporter-Weg nutzen.

Beispiele von Arzneimitteln, welche die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, sind nachstehend in Tabelle 1 geordnet nach Arzneimittelklasse aufgeführt. Beispiele von Arzneimitteln, deren Plasmakonzentration durch Itraconazol beeinflusst werden kann, sind nachstehend in Tabelle 2 aufgeführt. Aufgrund der Zahl der Wechselwirkungen werden potenzielle Veränderungen im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit der interagierenden Wirkstoffe nicht angegeben. 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, potentielle Risiken und spezifische Maßnahmen zur gleichzeitigen Anwendung geprüft werden.

Die in den Tabellen genannten Wechselwirkungen werden unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des interagierenden Arzneimittels als „kontraindiziert“, „nicht empfohlen“ oder „mit Vorsicht anwenden“ klassifiziert (weitere Informationen: siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Wechselwirkungspotenzial der aufgeführten Arzneimittel wurde im Rahmen von pharmakokinetischen Studien an Menschen mit Itraconazol und/oder pharmakokinetischen Studien an 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 angewendet 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, die Vorteile überwiegen die potenziell erhöhten Nebenwirkungsrisiken. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen oder Symptome von verstärkten oder verlängerten Wirkungen oder Nebenwirkungen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels empfohlen. Bei Bedarf muss seine Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu bestimmen.
- „Mit Vorsicht anwenden“: Bei gleichzeitiger Anwendung des Arzneimittels mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine engmaschige

Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome von verstärkten oder verlängerten Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen. Bei Bedarf muss seine Dosis reduziert werden. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu bestimmen.

Die in den Tabellen genannten Wechselwirkungen wurden in Studien untersucht, in denen Itraconazol in empfohlenen Dosen verwendet wurde. Das Ausmaß der Wechselwirkung kann allerdings von der verabreichten Itraconazol-Dosis abhängen. Bei einer höheren Dosis oder bei kürzeren Dosisintervallen kann eine stärkere Wechselwirkung auftreten. Die Extrapolation von Ergebnissen mit anderen Dosierungen oder anderen Wirkstoffen sollte nur mit Vorsicht erfolgen.

Nach Beendigung der Behandlung sinkt die Plasmakonzentration von Itraconazol innerhalb von 7 bis 14 Tagen in Abhängigkeit von Dosis und Behandlungsdauer auf nahezu nicht nachweisbare Konzentrationen. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Patienten, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann die Plasmakonzentration sogar noch langsamer abnehmen. Dies ist bei der Einleitung der Behandlung mit Arzneimitteln von besonderer Bedeutung, deren Metabolismus durch Itraconazol beeinträchtigt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Beispiele von Arzneimitteln, welche die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können (geordnet nach Arzneimittelklasse)

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, falls nicht anders angegeben), geordnet nach Arzneimittelklasse	Erwarteter oder potenzieller Einfluss auf die Itraconazol-Konzentration (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Verringerung)	Klinischer Hinweis (weitere Angaben: siehe oben und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe		
Isoniazid	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Isoniazid die Itraconazol-Konzentration verringert.	Nicht empfohlen
Rifampicin oral 600 mg einmal täglich	Itraconazol AUC ↓	Nicht empfohlen
Rifabutin oral 300 mg einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Nicht empfohlen
Ciprofloxacin oral 500 mg zweimal täglich	Itraconazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Mit Vorsicht anwenden
Erythromycin 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Mit Vorsicht anwenden
Clarithromycin oral 500 mg zweimal täglich	Itraconazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin, Phenobarbital	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Itraconazol-Konzentration verringern.	Nicht empfohlen
Phenytoin oral 300 mg einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Nicht empfohlen
Antineoplastische Wirkstoffe		
Idelalisib	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Idelalisib die Itraconazol-Konzentration erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Wirkstoffe zur systemischen Anwendung		

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit Dasabuvir oder ohne Dasabuvir)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber zu erwarten, dass diese Arzneimittel die Itraconazol-Konzentration erhöhen.	Kontraindiziert
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C_{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxyitraconazol C_{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Nicht empfohlen
Nevirapin oral 200 mg einmal täglich	Itraconazol C_{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Nicht empfohlen
Cobicistat, Darunavir (mit Booster), Elvitegravir (mit Ritonavir als Booster), Fosamprenavir (mit Ritonavir als Booster), Ritonavir, Saquinavir (mit Ritonavir als Booster)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber zu erwarten, dass diese Arzneimittel die Itraconazol-Konzentration erhöhen.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir oral 800 mg dreimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Calciumkanalblocker		
Diltiazem	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Diltiazem die Itraconazol-Konzentration erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Wirkstoffe gegen säurebedingte Erkrankungen		
Antazida (Aluminium-, Calcium-, Magnesium-Verbindungen oder Natriumhydrogencarbonat), H ₂ -Rezeptor-Antagonisten (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Protonenpumpenhemmer (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol)	Itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓	Mit Vorsicht anwenden
Respirationstrakt: Andere Mittel für den Respirationstrakt		
Lumacaftor/Ivacaftor oral 200/250 mg zweimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
Sonstige		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Johanniskraut die Itraconazol-Konzentration verringert.	Nicht empfohlen

Tabelle 2: Beispiele von Arzneimitteln, deren Plasmakonzentration durch Itraconazol beeinflusst werden kann (geordnet nach Arzneimittelklasse)

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, falls nicht anders angegeben), geordnet nach Arzneimittelklasse	Erwarteter oder potenzieller Einfluss auf die Arzneimittel-Konzentration (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Verringerung)	Klinischer Hinweis (weitere Angaben: siehe oben und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Analgetika; Anästhetika		

Mutterkornalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Eletriptan, Fentanyl	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Alfentanil, Buprenorphin (i.v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon oral 10 mg	Oxycodon oral: C_{\max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-fach	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51 %	Mit Vorsicht anwenden
Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Isavuconazol erhöht.	Kontraindiziert
Bedaquilin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Bedaquilin erhöht.	Nicht empfohlen
Rifabutin oral 300 mg einmal täglich	Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß unbekannt)	Nicht empfohlen
Clarithromycin oral 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Delamanid	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Delamanid erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber 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	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Halofantrin erhöht.	Kontraindiziert
Artemether-Lumefantrin, Praziquantel	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber 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	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Ebastin 20 mg	Ebastin C_{\max} ↑ 2,5-fach, AUC ↑ 6,2-fach Carebastin C_{\max} ↔, AUC ↑ 3,1-fach	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatadin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antineoplastische Wirkstoffe		
Irinotecan	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten erhöht.	Kontraindiziert
Venetoclax	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Venetoclax erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitrationsphase 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, Vinca-Alkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht, mit Ausnahme von Cabazitaxel und Regorafenib. Eine statistisch signifikante Veränderung der Cabazitaxel-Verfügbarkeit wurde nicht beobachtet, jedoch eine hohe Variabilität der Ergebnisse. Es ist zu erwarten, dass die AUC von Regorafenib sinkt (dem aktiven Metaboliten nach zu urteilen).	Nicht empfohlen
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib C_{\max} ↑ 3,2-fach, AUC ↑ 6,7-fach	Nicht empfohlen
Entrectinib	Entrectinib C_{\max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0fach	Nicht empfohlen
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{\max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-fach	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)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Busulfan 1 mg/kg alle 6 h	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Gefitinib 25 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Mit Vorsicht anwenden
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Mit Vorsicht anwenden
Antithrombotika		
Dabigatran, Ticagrelor	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Apixaban, Edoxaban Rivaroxaban, Vorapaxar	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cilostazol, Cumarin-Derivate (z. B. Warfarin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Wirkstoffe zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit Dasabuvir oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol erhöht möglicherweise die Paritaprevir-Konzentration.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Tenofoviralafenamidfumarat (TAF), Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cobicistat, Elvitegravir (mit Ritonavir als Booster), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir oral 800 mg dreimal täglich	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Wirkstoffe zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (auf das Renin-Angiotensin-System abzielende Wirkstoffe; Antihypertensiva; Betablocker; Calciumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)		
Bepridil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenon, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertonie)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-fach, AUC ↑ 6,5-fach	Kontraindiziert

Chinidin 100 mg	Chinidin C_{max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-fach	Kontraindiziert
Felodipin 5 mg	Felodipin C_{max} ↑ 7,8-fach, AUC ↑ 6,3-fach	Nicht empfohlen
Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertonie)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Bosentan, Diltiazem, Guanfacin, Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin), Verapamil	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber 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} ↑ 4,7-fach, AUC ↑ 2,2-fach	Mit Vorsicht anwenden
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen		
Ciclesonid, Salmeterol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Salmeterol und des aktiven Metaboliten von Ciclesonid erhöht.	Nicht empfohlen
Budesonid (Inhalation) 1 mg Einzeldosis	Budesonid (Inhalation): C_{max} ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-fach; Budesonid (andere Darreichungsformen): Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Dexamethason i.v. 5 mg Dexamethason oral 4,5 mg	Dexamethason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-fach Dexamethason oral: C_{max} ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7-fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason (Inhalation) 1 mg zweimal täglich	Fluticason (Inhalation): Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon oral C_{max} ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-fach Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason nasal	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von nasal verabreichtem Fluticason erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antidiabetika		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid C_{max} ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Mit Vorsicht anwenden
Saxagliptin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Saxagliptin erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Wirkstoffe zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen, einschließlich Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika und Antiinfektiva; Antiemetika und Wirkstoffe gegen Übelkeit; Laxantien; Wirkstoffe gegen funktionelle Störungen des Magen-Darm-Trakts		

Cisaprid, Naloxegol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Domperidon 20 mg	Domperidon C_{\max} ↑ 2,7-fach, AUC ↑ 3,2-fach	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Immunsuppressiva		
Voclosporin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Voclosporin erhöht.	Kontraindiziert
Sirolimus (Rapamycin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Sirolimus erhöht.	Nicht empfohlen
Ciclosporin, Tacrolimus	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg einmal täglich	Tacrolimus i.v.: Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Lipidsenkende Wirkstoffe		
Lomitapid	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Lomitapid erhöht.	Kontraindiziert
Lovastatin 40 mg	Lovastatin C_{\max} ↑ 14,5- bis > 20-fach, AUC ↑ > 14,8- bis > 20-fach Lovastatinsäure C_{\max} ↑ 11,5- bis 13-fach, AUC ↑ 15,4- bis 20-fach	Kontraindiziert
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsäure C_{\max} ↑ 17-fach, AUC ↑ 19-fach	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatinsäure: C_{\max} ↔ bis ↑ 2,5-fach, AUC ↑ 40 % bis 3-fach	Nicht empfohlen
Psychostimulanzien; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral): C_{\max} ↑ 2,5- bis 3,4-fach, AUC ↑ 6,6- bis 10,8-fach	Kontraindiziert
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{\max} ↑, AUC ↑	Kontraindiziert
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{\max} ↔, AUC ↑ 2,8-fach	Mit Vorsicht anwenden
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{\max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Mit Vorsicht anwenden
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{\max} ↔, AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{\max} ↑ 13,4-fach, AUC ↑ 19,2-fach	Mit Vorsicht anwenden

Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) 7,5 mg: Konzentration ↑; Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Midazolam nach oromukosaler Verabreichung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Risperidon 2 bis 8 mg/Tag	Konzentration von Risperidon und des aktiven Metaboliten ↑	Mit Vorsicht anwenden
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C_{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Mit Vorsicht anwenden
Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Respirationstrakt: Andere Mittel für den Respirationstrakt		
Lumacaftor/Ivacaftor oral 200/250 mg zweimal täglich	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6-fach, AUC ↑ 4,3-fach Lumacaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Nicht empfohlen
Ivacaftor	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Ivacaftor erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; andere Gynäkologika		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Urologika		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Fesoterodin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration des aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyltolterodin erhöht.	Mäßige bis schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung: Kontraindiziert Leichte Nieren- oder Leberfunktionsstörung: gleichzeitige Anwendung vermeiden Normale Nieren- oder Leberfunktion: Mit Vorsicht anwenden, maximale Fesoterodin-Dosis 4 mg
Solifenacin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Solifenacin erhöht.	Schwere Nierenfunktionsstörung: Kontraindiziert Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörung: Kontraindiziert Bei allen anderen Patienten mit Vorsicht anwenden, maximale Solifenacin-Dosis 5 mg

Vardenafil	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Vardenafil erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten über 75 Jahren; bei allen anderen Patienten nicht empfohlen
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin C_{max} ↑ 2-fach, AUC ↑ 2-fach N-Desethyloxybutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Nach transdermaler Verabreichung: Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Oxybutynin nach transdermaler Verabreichung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sonstige		
Colchicin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Colchicin erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung. Nicht empfohlen bei anderen Patienten.
Eliglustat	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber zu erwarten, dass Itraconazol die Konzentration von Eliglustat erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer sind. Kontraindiziert bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind und einen starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor einnehmen. Mit Vorsicht anwenden bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind. Bei Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 schnelle Metabolisierer sind und eine leichte Leberfunktionsstörung aufweisen, sollte eine Eliglustat-Dosis von 84 mg/Tag erwogen werden.

Cinacalcet	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Cinacalcet erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
------------	--	-----------------------

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sporanox Lösung zum Einnehmen darf während einer Schwangerschaft nicht zur Anwendung kommen mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Fällen, in denen der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Feten überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

In Tierstudien zeigte Itraconazol eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Epidemiologische Daten über eine Behandlung mit Sporanox während des ersten Trimenons einer Schwangerschaft – überwiegend bei Patienten, welche eine kurzfristige Behandlung bei vulvovaginaler Candida erhielten – zeigten kein erhöhtes Risiko für Missbildungen im Vergleich zu Patienten einer Kontrollgruppe, die keiner Exposition mit bekannten teratogenen Substanzen ausgesetzt waren. In einem Ratten-Modell wurde gezeigt, dass Itraconazol die Plazentaschranke passiert.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Verhütungsmaßnahmen während der Einnahme von Sporanox Lösung zum Einnehmen ergreifen. Effektive Kontrazeption sollte bis zur nächsten Menstruation nach Behandlungsende der Sporanox Therapie fortgeführt werden.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Sporanox Lösung zum Einnehmen darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkung 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 Lenken eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen müssen Nebenwirkungen wie Schwindel, visuellen Störungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), welche unter Umständen auftreten können, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Sporanox Lösung zum Einnehmen 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 folgenden Tabelle stammen aus klinischen, doppelblinden und open-label Studien mit Sporanox Lösung zum Einnehmen, in denen 889 Patienten wegen oropharyngealer und ösophagealer Candidose behandelt wurden, sowie aus Spontanberichten.

Die untenstehende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen pro Systemorganklasse. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Inzidenz anhand folgender Häufigkeiten dargestellt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

* siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält weitere mit Itraconazol assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Sporanox Kapseln und Sporanox IV zum Einnehmen berichtet 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

Herzerkrankungen: 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 Unterhautzellgewebes: 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, Gesichtsödem, 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 Sicherheit von Sporanox Lösung zum Einnehmen wurde anhand von fünf offenen klinischen Studien, an denen 250 pädiatrische Patienten im Alter zwischen 6 Monaten bis 14 Jahren teilgenommen haben, beurteilt. Diese Patienten lieferten die Sicherheitsdaten, wobei sie mindestens 1 Dosis Sporanox Lösung zum Einnehmen zur Prophylaxe einer Mykose oder zur Behandlung einer oralen Candidosis bzw. systemischen Mykose erhalten hatten.

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten dieser klinischen Studien waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten Erbrechen (36,0 %), Fieber (30,8 %), Diarrhoe (28,4 %), Schleimhautentzündung (23,2 %), Hautausschlag (22,8 %), abdominale Schmerzen (17,2 %), Übelkeit (15,6 %), Hypertonie (14,0 %) und Husten (11,2 %). Die Art der Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten ist mit jener, die bei Erwachsenen beobachtet wurde, vergleichbar. Die Inzidenz ist jedoch bei pädiatrischen Patienten 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazole und Tetrazol-Derivate.

ATC-Code: J02A C02

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die fungale 14 α -Demethylase; dies führt zu Ergosterol-Mangel und zur Unterbrechung der Membransynthese durch die Pilze.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Das Verständnis der Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Itraconazol und den Triazolen im Allgemeinen ist unzureichend und wird durch das begrenzte Verständnis der Pharmakokinetik von Antimykotika kompliziert.

Resistenzmechanismen

Die Resistenz von Pilzen gegenüber Azolen scheint sich nur langsam auszubilden und ist häufig das Ergebnis verschiedener genetischer Mutationen. Folgende Mechanismen wurden beschrieben:

- 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 für Itraconazol führen.
- Drug-Transporter Überexpression, die zu gesteigertem Ausströmen von Itraconazol aus den Pilzzellen führt (d.h. Itraconazol von seinem Zielmolekül entfernt).
- Kreuzresistenz. Kreuzresistenzen zwischen Vertretern der Azolklasse wurden bei *Candida* Spezies beobachtet, obwohl die Resistenz gegenüber einem Vertreter der Klasse nicht notwendigerweise eine Resistenz auf andere Azole überträgt.

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. guilliermondi*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) ist 2. Bericht von R mit folgendem Kommentar: "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*-Spezies und Schlauchpilze etabliert.

Die Verbreitung erworbener Resistenz kann bei bestimmten Spezies geografischen und zeitlichen Schwankungen unterliegen - lokale Resistenz-Informationen sind wünschenswert, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen. Wenn die lokale Verbreitung von Resistenzen dazu führt, dass der Nutzen des Arzneimittels bei zumindest einigen Infektionstypen fraglich ist, sind nötigenfalls Experten beratend beizuziehen.

Die Empfindlichkeit von Pilzen für Itraconazol hängt *in vitro* von der Größe des Inokulums, der Inkubationstemperatur, der Wachstumsphase der Pilze und dem verwendeten Kulturmedium ab. Aus diesen Gründen kann die minimale Hemmkonzentration von Itraconazol stark schwanken. Die in untenstehender Tabelle angeführte Empfindlichkeit beruht auf einer minimalen Hemmkonzentration MIC₉₀ von < 1 mg Itraconazol je Liter. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Empfindlichkeit *in vitro* und der klinischen Wirksamkeit.

Häufige empfindliche Spezies
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (früher <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporium</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (früher <i>Penicillium</i>) <i>marneffeii</i> ¹

<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein könnten
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Von Natur aus resistente Organismen
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

¹ Diese Organismen können bei Patienten angetroffen werden, die von Reisen außerhalb Europas zurückgekehrt sind.

² Es gibt Berichte über Itraconazol-resistente Stämme von *Aspergillus fumigatus*.

³ Natürliche mittelstarke Empfindlichkeit

Kinder und Jugendliche

In einer offenen, unkontrollierten, klinischen Phase III Studie wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Itraconazol Lösung zum Einnehmen in der Prophylaxe von Mykosen bei 103 neutropenischen pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 14 Jahre (median 5 Jahre) untersucht. Die meisten Patienten (78 %) hatten eine allogene Knochenmarktransplantation auf Grund von hämatologischer Malignität. Alle Patienten erhielten 5 mg/kg/Tag Itraconazol Lösung zum Einnehmen als Einzel- oder aufgeteilte Dosis. Auf Grund des Studiendesigns können keine formalen Aussagen über die Wirksamkeit abgeleitet werden. Die häufigsten Nebenwirkungen, die sicher oder möglicherweise im Zusammenhang mit Itraconazol stehen, waren Erbrechen, abnormale Leberfunktion und abdominale Schmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften

Spitzenplasmawerte werden innerhalb von 2,5 Stunden nach Gabe der Lösung zum Einnehmen erreicht. Auf Grund der nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei mehrmaliger Anwendung. Steady-state Konzentrationen werden in der Regel innerhalb von 15 Tagen mit 4 bis 7fach höheren C_{max} und AUC Werten im Vergleich zu einer Einmalgabe erreicht. Steady-state C_{max} Werte von ungefähr 2 µg/ml werden nach oraler Gabe von 200 mg einmal täglich erreicht. Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol rangiert im Allgemeinen nach Einmalgabe zwischen 16 und 28 Stunden und erhöht sich auf 34 bis 42 Stunden nach wiederholter Gabe. Nach Beendigung der Behandlung fallen die Itraconazol Plasmakonzentrationen innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf eine nahezu nicht nachweisbare Konzentration ab, abhängig von der Dosierung und Dauer der Behandlung. Die Itraconazol Plasma Clearance beträgt nach intravenöser Anwendung im Gesamtdurchschnitt 278 ml/min. Die Itraconazol Clearance sinkt bei höheren Dosen auf Grund des sättigbaren hepatischen Metabolismus.

Resorption

Itraconazol wird rasch nach Gabe der Lösung zum Einnehmen resorbiert. Itraconazol Spitzenplasmawerte werden innerhalb von 2,5 Stunden nach Anwendung der Lösung zum Einnehmen

bei nüchternen Patienten erreicht. Die beobachtete absolute Bioverfügbarkeit von Itraconazol bei Einnahme mit einer Mahlzeit liegt bei ungefähr 55 % und nimmt um 30 % zu, wenn die Lösung zum Einnehmen ohne begleitende Mahlzeit eingenommen wird. Nach Gabe derselben Dosis ist die Freisetzung von Itraconazol bei der Lösung zum Einnehmen höher als bei der Kapsel Formulierung (siehe Abschnitt 4.4).

Verteilung

Der Großteil von Itraconazol ist im Plasma an Proteine gebunden (99,8 %) und dabei hauptsächlich an Albumin (99,6 % für den Hydroxy-Metaboliten). Es zeigt auch eine deutliche Affinität für Lipide. Nur 0,2 % von Itraconazol im Plasma sind ungebunden als freie Substanz vorhanden. Itraconazol wird in einem großen apparenten Volumen des Körpers verteilt (> 700 l), was auf extensive Verteilung in den Geweben hinweist: Es wurden 2 – 3fach höhere Konzentrationen in Lunge, Niere, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskel als im korrespondierenden Plasma gefunden und die Aufnahme durch keratinhaltige Gewebe, hauptsächlich über die Haut, war bis zu 4fach höher. Konzentrationen in der cerebrospinalen Flüssigkeit sind wesentlich niedriger als im Plasma, es wurde aber die Wirkung gegenüber Infektionen, die in cerebrospinaler Flüssigkeit vorhanden sind, nachgewiesen.

Metabolismus

Itraconazol wird extensiv 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 Hauptmetabolit ist Hydroxy-Itraconazol, welches *in vitro* eine mit Itraconazol vergleichbare antimykotische Wirkung zeigt, niedrige Plasma-Konzentrationen dieses Metaboliten sind etwa doppelt so hoch wie jene von Itraconazol.

Elimination

Itraconazol wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten mit dem Urin (35 %) und den Faeces (54 %) innerhalb einer Woche nach einer Gabe der Lösung zum Einnehmen ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Itraconazol und dem aktiven Metaboliten Hydroxy-Itraconazol ist weniger als 1 % einer intravenösen Gabe. Basierend auf einer oralen radioaktiv markierten Dosis variiert die fäkale Ausscheidung des unveränderten Arzneimittels zwischen 3 % bis 18 % der Dosis. Da die Rück-Distribution von Itraconazol aus keratinösem Gewebe vernachlässigbar zu sein scheint, bezieht sich die Elimination von Itraconazol aus diesem Gewebe auf die epidermale Regeneration. Im Gegensatz zum Plasma bleibt die Konzentration in der Haut 2 bis 4 Wochen nach Beendigung einer 4-Wochen Behandlung und im Nagel Keratin – wo Itraconazol frühestens 1 Woche nach Behandlungsbeginn nachgewiesen werden kann - für mindestens 6 Monate nach Ende einer 3-Monatstherapie bestehen.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion:

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie wurde an 6 gesunden Probanden und 12 Patienten mit Zirrhose durchgeführt, in der eine 100-mg Gabe Itraconazol in Form einer Kapsel verabreicht wurde. Eine statistisch signifikante Reduktion der durchschnittlichen C_{max} (47 %) und eine Verdoppelung der Eliminations-Halbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol wurden bei Patienten mit Zirrhose verglichen zu den gesunden Probanden beobachtet. Basierend auf der AUC war die Gesamtfreisetzung von Itraconazol bei Patienten mit Zirrhose allerdings vergleichbar mit jener bei gesunden Probanden. Es liegen keine Daten über die Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit Leberzirrhose vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Für die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion sind nur begrenzte Daten verfügbar.

Eine Pharmakokinetikstudie, in der eine Einzeldosis von 200 mg Itraconazol (vier 50 mg Kapseln) verabreicht 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, basierend auf der AUC, geringfügig reduziert, verglichen mit Patienten mit normalen Parametern. Diese Studie zeigte keine signifikante Wirkung der Hämodialyse oder der

kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse auf die Pharmakokinetik von Itraconazol (T_{max} , C_{max} und AUC_{0-8h}). Plasmakonzentrations-Zeit-Profile zeigten eine große interindividuelle Variabilität in allen drei Gruppen.

Nach einer einzelnen intravenösen Gabe war die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von Itraconazol bei Patienten mit leichter (in dieser Studie definiert als $CrCl$ 50–79 ml/min), moderater (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 (Durchschnittsgrenze 42–49 Stunden gegenüber 48 Stunden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. bei gesunden Probanden). Insgesamt sank die Freisetzung von Itraconazol basierend auf der AUC bei Patienten mit moderater und schwerer eingeschränkter Nierenfunktion um ungefähr 30 % bzw. 40 % im Vergleich zu 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

Zwei Pharmakokinetik-Studien wurden bei neutropenischen Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 14 Jahren durchgeführt. In diesen Studien wurden 5 mg/kg Itraconazol-Lösung zum Einnehmen einmal oder zweimal täglich verabreicht. Die Itraconazol-Exposition war bei älteren Kindern (6 bis 14 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Kindern etwas höher. Bei allen Kindern wurden effektive Itraconazol Plasmakonzentrationen innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach Beginn der Behandlung erreicht und während der Behandlung beibehalten.

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin

Die orale Bioverfügbarkeit von Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, enthalten als Lösungsvermittler in der Itraconazol Lösung zum Einnehmen, ist durchschnittlich niedriger als 0,5 % und vergleichbar mit der von Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin alleine. Diese niedrige orale Bioverfügbarkeit von Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin wird durch Nahrungsmittel nicht modifiziert und ist nach einzelner oder wiederholter Gabe gleich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Itraconazol

Itraconazol ist kein primäres Karzinogen bei Ratten bei bis zu 13 mg/kg/Tag (männlich) und 52 mg/kg/Tag (weiblich) oder bei Mäusen bei bis zu 80 mg/kg/Tag (dem 1-fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen [MRHD] basierend auf $mg/m^2/Tag$).

Nicht-klinische Daten ergaben keine Hinweise für Genotoxizität, primäre Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität. Bei hohen Dosen (40 und 80 mg/kg/Tag bei Ratten [das 1- und 2-Fache der MRHD in $mg/m^2/Tag$]) wurden Effekte auf die Nebennierenrinde, die Leber und das mononukleare Phagozytensystem beobachtet, aber diese scheinen lediglich eine geringe Bedeutung für den vorgesehenen klinischen Gebrauch zu haben. Es wurde bei jungen Hunden nach chronischer Itraconazol Anwendung eine generell erniedrigte Knochenmineraldichte (bei Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag [das 2-Fache der MRHD in $mg/m^2/Tag$]) keine Toxizität beobachtet und bei Ratten eine erniedrigte Aktivität der Knochenplatte, Ausdünnung der Zona compacta der langen Röhrenknochen und eine erhöhte Knochenfragilität beobachtet.

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Adenokarzinome im Dickdarm (bei einer Dosis von 5000 mg/kg/Tag [dem 3-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen von 16 g basierend auf $mg/m^2/Tag$]) und exokrine Pankreas Adenokarzinome (bei Dosen von 500, 2000 und 5000 mg/kg/Tag [dem 0,3-, 1,2- und 3-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen von 16 g basierend auf $mg/m^2/Tag$]). Diese

Ergebnisse wurden in einer ähnlichen Karzinogenitätsstudie an der Maus 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 wurde festgestellt, dass Itraconazol bei Ratten ab 40 mg/kg/Tag und bei Mäusen ab 80 mg/kg/Tag (jeweils dem 1-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag) einen dosisabhängigen Anstieg der maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursacht. Bei Ratten bestand die Teratogenität in schweren Skelettdefekten, bei Mäusen in Enzephalozele und Makroglossie. Bei Kaninchen wurde in Dosen von bis zu 80 mg/kg/Tag (das 4-Fache der MRHD in mg/m²/Tag) keine teratogene Wirkung festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropyl-β-(Cyclodextrin), Sorbitol (Flüssigkeit nicht kristallisierend) E420, Propylenglycol, Kirscharoma 1 (enthält 1,2-Propylenglycol E 1520 und Ethanol), Kirscharoma 2 (enthält 1,2-Propylenglycol E 1520), Karamelaroma, Saccharin-Natrium, Salzsäure und 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.

1 Monat nach Anbruch der Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

150 ml Braunglasflasche mit kindersicherer Polypropylen-Schraubkappe, LDPE-Einsatz und Messbecher mit einer 10-ml-Markierung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Sporanox Lösung zum Einnehmen wird in Flaschen mit kindersicherem Verschluss geliefert und sollte wie folgt geöffnet werden: Plastik-Schraubverschluss nach unten drücken, dabei gegen den Uhrzeigersinn drehen.

Ein Messbecher wird mit Sporanox Lösung zum Einnehmen mitgeliefert. Es ist darauf zu achten, dass der Messbecher genau so verwendet wird, wie er auf der Flasche angebracht ist. Der Teil des Messbechers, der die Graduierung aufweist (jener Teil des Messbechers, der weniger Inhalt fasst) ist nach oben zu halten; das ist jener Teil, der zu befüllen ist. Wenn der Pfeil am Messbecher nach oben zeigt, dann ist die richtige Seite des Messbechers nach oben gerichtet.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN - CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22084

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.09.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.04.2006

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig