

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Itrabene Dermis - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 156 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Rote, undurchsichtige, längliche Hartgelatine kapsel, Größe 0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Itrabene Dermis - Kapseln sind zur Behandlung folgender Anwendungsgebiete indiziert:

- Onychomykosen, die durch Dermatophyten und/oder Hefen verursacht sind.
- Dermatomykose:
Tinea plantaris, Tinea palmaris

Itrabene Dermis - Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Onychomykose, die durch Dermatophyten und/oder Hefen verursacht ist:

Pulstherapie (siehe nachstehende Tabelle):

Ein Puls besteht aus 2 × 2 Kapseln täglich eine Woche lang.

Behandlung von Infektionen der Fingernägel: 2 Pulse

Behandlung von Infektionen der Zehennägel: 3 Pulse

Zwischen den Pulsen werden immer drei Wochen Medikationspause eingelegt.

Nur bei besonders schweren hartnäckigen Fällen ist die Verabreichung eines vierten Pulses sinnvoll.

| | Wochen | | | | | | | | |
|-------------|----------------|---------------|---|---|----------------|---------------|---|---|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Zehennägel | 1. Puls | Therapiepause | | | 2. Puls | Therapiepause | | | 3. Puls |
| Fingernägel | 1. Puls | Therapiepause | | | 2. Puls | | | | |

Dermatomykosen (Tinea plantaris, Tinea palmaris):

2 × 2 Kapseln täglich 1 Woche lang

Die Dauer der Behandlung soll sich nach dem Behandlungserfolg richten.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von Kindern mit Itraconazol Kapseln liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Die Anwendung von Itrabene Dermis - 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 zur Dosierung von Itraconazol Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit 5 mg/kg täglich, aufgeteilt auf 2 Einnahmen, sind nur begrenzt verfügbar (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Itrabene Dermis - Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sind ältere Patienten nur mit Itrabene Dermis - Kapseln zu behandeln, 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).

Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Für die Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Nierenbeeinträchtigung sind nur wenige 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 diesen Patienten ist Itrabene Dermis mit Vorsicht anzuwenden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion

Für die Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. Bei diesen Patienten ist Itrabene Dermis mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2, Spezielle Patientengruppe, Beeinträchtigung der Leberfunktion).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um eine optimale Resorption zu erreichen, soll Itrabene Dermis unzerkaut mit etwas Flüssigkeit, jeweils während oder unmittelbar nach der Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Die gleichzeitige Anwendung von Itrabene Dermis - Kapseln ist mit einer Reihe von CYP3A4-Substraten, wie nachstehend beispielhaft gelistet, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

| Analgetika; Anästhetika | | |
|--------------------------------|--|--|
| Ergotalkaloide | | |

| | | |
|--|--|---|
| (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin) | | |
| Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung | | |
| Isavuconazol Telithromycin, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung | | |
| Anthelmintika; Antiprotozoika | | |
| Halofantrin | | |
| Antihistaminika zur systemischen Anwendung | | |
| Astemizol | Mizolastin | Terfenadin |
| Antineoplastische Wirkstoffe | | |
| Irinotecan | Venetoclax (bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitratonsphase von Venetoclax) | |
| Antithrombotika | | |
| Dabigatran | Ticagrelor | |
| Virustatika zur systemischen Anwendung | | |
| Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir) | | |
| Herz-Kreislauf-System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika) | | |
| Aliskiren | Eplerenon | Chinidin |
| Bepridil | Finerenon | Ranolazin |
| Disopyramid | Ivabradin | Sildenafil (pulmonale Hypertonie) |
| Dofetilid | Lercanidipin | |
| Dronedaron | Nisoldipin | |
| Gastrointestinale Wirkstoffe, einschließlich Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen gastrointestinale Funktionsstörungen | | |
| Cisaprid | Domperidon | Naloxegol |
| Immunsuppressiva | | |
| Voclosporin | | |
| Lipidmodifizierende Mittel | | |
| 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 stark beeinträchtigter Nierenfunktion oder |

| | | |
|--|---|--|
| | | mittelstark bis stark beeinträchtiger Leberfunktion) |
| Dapoxetin | Fesoterodin (bei Patienten mit mittelstark oder stark beeinträchtiger Nieren- oder Leberfunktion). | Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren). |
| Verschiedene Wirkstoffe und andere Substanzen | | |
| Colchicin (bei Patienten mit beeinträchtiger Nieren- oder Leberfunktion) | 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). | |

- Itrabene Dermis - Kapseln dürfen Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion, wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese nur bei lebensbedrohlichen oder sehr schweren Infektionen verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Itrabene Dermis - Kapseln dürfen während der Schwangerschaft ausschließlich in lebensbedrohlichen Fällen, bei denen eine strenge Nutzen-Risiko-Bewertung für den Fötus vorzunehmen ist, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itrabene Dermis - Kapseln behandelt werden, soll eine Schwangerschaft durch geeignete Verhütungsmaßnahmen bis zur nächsten Menstruation nach Behandlungsende verhindert werden.
- Itrabene Dermis - Kapseln dürfen während der Stillzeit nicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 sollen Itrabene Dermis - Kapseln daher nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Kardiale Wirkungen

In einer Studie mit Itraconazol i.v. an Probanden wurde eine vorübergehende asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction beobachtet; diese Abnahme verschwand vor der nächsten Infusion. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung für die oralen Darreichungsformen ist nicht bekannt.

Es hat sich gezeigt, dass Itraconazol negativ inotrop wirkt und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit Itraconazol in Verbindung gebracht.

Herzinsuffizienz war häufiger in den Fallberichten bei 400 mg Tagesdosis zu finden, als bei jenen mit niedrigerer Tagesdosis, was annehmen lässt, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der Tagesdosis Itraconazol korreliert.

Itrabene darf bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder aus der Krankengeschichte 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, das Dosierungsschema (z. B. die Tagesdosis) und die individuellen Risikofaktoren im Hinblick auf dekompensierte Herzinsuffizienz berücksichtigen. Diese Risikofaktoren schließen Herzerkrankungen, wie ischämische Herzerkrankungen und Klappenerkrankungen; signifikante Lungenerkrankungen, wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen; Nierenversagen und andere ödematöse Erkrankungen ein. Diese Patienten sollen 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, soll die Itrabene-Therapie abgebrochen werden.

Kalziumkanalblocker können die negativ inotrope Wirkung von Itraconazol verstärken; zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Deshalb soll die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern unter besonderer Vorsicht in Hinblick auf ein erhöhtes Herzinsuffizienz-Risiko erfolgen.

Wirkung auf die Leber

Nach Einnahme von Itrabene Dermis - Kapseln sind sehr seltene Fälle von schwerer Hepatotoxizität einschließlich akutem Leberversagen mit letalem Ausgang aufgetreten. In den meisten Fällen von schwerer Hepatotoxizität hatten die betroffenen Patienten eine vorbestehende Lebererkrankung, wurden wegen systemischer Indikationen behandelt, hatten andere Beeinträchtigungen der Gesundheit und/oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Einige dieser Patienten wiesen keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige dieser Fälle wurden innerhalb des ersten Behandlungsmonats beobachtet, einige davon innerhalb der ersten Woche der Behandlung. Bei Patienten, die Itrabene Dermis - Kapseln erhalten, soll eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich Anzeichen und Symptome, die auf eine Hepatitis hinweisen, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen oder dunkel gefärbter Urin, mitzuteilen. Bei diesen Patienten soll die Behandlung sofort abgebrochen und die Leberfunktion überprüft werden. 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 Itrabene Dermis - 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).

Erniedrigte Azidität des Magens

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus der Itrabene Dermis - 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 Itrabene Dermis - 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 Itrabene Dermis - Kapseln bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Die Anwendung von Itrabene Dermis - 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 Itrabene Dermis - Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Itrabene Dermis - 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.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Für die Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. Bei diesen Patienten ist Itrabene Dermis mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2, Spezielle Patientengruppe, Beeinträchtigung der Leberfunktion).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Für die Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Nierenbeeinträchtigung sind nur wenige Daten verfügbar. 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, 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.

Immunsupprimierte Patienten

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

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird davon abgeraten, Itrabene Dermis - 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 Cryptococcosis (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 mit der Itraconazol-Medikation in Zusammenhang gebracht werden könnte, ist die Therapie abzusetzen.

Kreuz-Resistenz

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

Wechselwirkungspotenzial

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Itraconazol kann zu Änderungen der Wirksamkeit oder Sicherheit von Itraconazol und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Zum Beispiel kann die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit CYP3A4-induzierenden Wirkstoffen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum*) 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. Arzneimittel, die kontraindiziert sind oder nicht empfohlen werden oder bei denen bei Anwendung in Kombination mit Itraconazol Vorsicht geboten ist, sind in Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen aufgeführt.

Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Austauschbarkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Andere Substanzen, die entweder den gleichen metabolischen Weg nutzen oder die CYP3A4-Aktivität verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. In ähnlicher Weise kann Itraconazol die Pharmakokinetik anderer Substanzen beeinflussen, die ebenfalls diesen metabolischen Abbauweg haben. Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, ein P-Glykoprotein-Inhibitor und ein Inhibitor des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP). Bei Anwendung von Begleitmedikamenten wird empfohlen, Informationen über deren Abbauweg und die mögliche Notwendigkeit einer Dosisanpassung der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Itraconazol kann die Pharmakokinetik anderer Substanzen, die denselben metabolischen Weg oder denselben Proteintransporterweg nutzen, verändern.

Beispiele für Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, sind in der nachstehenden Tabelle 1 nach Wirkstoffklasse aufgeführt. Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Itraconazol beeinflusst werden kann, sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt. Aufgrund der Anzahl der Wechselwirkungen sind die möglichen Veränderungen der

Sicherheit oder Wirksamkeit der interagierenden Wirkstoffe nicht angeben. Die Aufzählung der Beispiele interagierender Arzneimittel in den folgenden Tabellen ist nicht vollständig. Deshalb muss die Fachinformation jedes Arzneimittels, welches zusammen mit Itraconazol angewendet werden soll, auf Informationen zu Biotransformation, Wechselwirkungen, potenziellen Risiken und spezifische Maßnahmen zur gleichzeitigen Anwendung geprüft werden.

Die in diesen Tabellen genannten Wirkstoffe sind auf der Grundlage der beschriebenen Wechselwirkungen unter Berücksichtigung der Stärke des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des wechselwirkenden Wirkstoffs als kontraindiziert, nicht empfohlen oder als in Kombination mit Itraconazol mit Vorsicht anzuwenden angegeben (weitere Informationen siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Wechselwirkungspotential der aufgeführten Wirkstoffe wurde basierend auf pharmakokinetischen Studien mit Itraconazol beim Menschen und/oder pharmakokinetischen Studien mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) beim Menschen und/oder *in-vitro*-Daten bewertet:

- „Kontraindiziert“: Der Wirkstoff darf unter keinen Umständen zusammen mit Itraconazol und auch nach Absetzen der Behandlung mit Itraconazol bis zu zwei Wochen lang nicht angewendet werden.
- „Nicht empfohlen“: Die Anwendung des Wirkstoffes sollte während und bis zu zwei Wochen lang nach Absetzen der Behandlung mit Itraconazol vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenziell erhöhte Nebenwirkungsrisiko. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen oder Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs empfohlen, und dessen Dosierung sollte nach Bedarf reduziert oder ausgesetzt werden. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Wirkstoffs zu bestimmen.
- „Mit Vorsicht anwenden“: Bei gleichzeitiger Anwendung des Wirkstoffs mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Wirkstoffs zu beobachten und dessen Dosierung nach Bedarf zu reduzieren oder zu unterbrechen. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Wirkstoffs zu bestimmen.

Die in diesen Tabellen aufgeführten Wechselwirkungen wurden in Studien charakterisiert, die mit empfohlenen Itraconazol-Dosen durchgeführt wurden. Der Grad der Wechselwirkung kann jedoch von der jeweils angewendeten Dosis von Itraconazol abhängen. Eine stärkere Wechselwirkung kann bei einer höheren Dosis oder bei einem kürzeren Dosierungsintervall auftreten. Bei einer Übertragung der Ergebnisse auf andere Dosierungsszenarien oder andere Arzneimittel ist Vorsicht geboten.

Nach Beendigung der Behandlung fallen die Itraconazol-Plasmakonzentrationen je nach Dosis und Dauer der Behandlung innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf eine nahezu nicht nachweisbare Konzentration ab. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder bei Patienten, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann der Rückgang der Plasmakonzentrationen noch langsamer vonstattengehen. Dies ist besonders dann relevant, wenn eine Therapie mit Arzneimitteln eingeleitet wird, deren Metabolismus durch Itraconazol beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Beispiele für Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, angegeben nach Wirkstoffklasse:

| Beispiele für Arzneimittel (orale [p.o.] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse | Erwartete/mögliche Auswirkung auf den Itraconazol-Spiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme) | Klinische Anmerkung (siehe vorstehende Angaben für zusätzliche Informationen sowie die Abschnitte 4.3 und 4.4) |
|---|--|--|
| | | |

| Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe | | |
|---|---|-----------------------|
| Isoniazid | Isoniazid wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Verringerung der Itraconazol-Konzentrationen. | Nicht empfohlen |
| 600 mg Rifampicin p.o. q.d. | Itraconazol AUC ↓ | Nicht empfohlen |
| 300 mg Rifabutin p.o. q.d. | Itraconazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 % | Nicht empfohlen |
| 500 mg Ciprofloxacin p.o. b.i.d. | Itraconazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 % | Mit Vorsicht anwenden |
| 1 g Erythromycin | Itraconazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 % | Mit Vorsicht anwenden |
| 500 mg Clarithromycin p.o. b.i.d. | Itraconazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 % | Mit Vorsicht anwenden |
| Antikonvulsiva | | |
| Carbamazepin, Phenobarbital | Diese Wirkstoffe wurden zwar nicht direkt untersucht, bewirken aber wahrscheinlich eine Verringerung der Itraconazol-Konzentrationen. | Nicht empfohlen |
| 300 mg Phenytoin p.o. q.d. | Itraconazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 % | Nicht empfohlen |
| Antineoplastische Wirkstoffe | | |
| Idelalisib | Idelalisib wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Erhöhung der Itraconazol Konzentrationen. | Mit Vorsicht anwenden |
| Virustatika zur systemischen Anwendung | | |
| Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir) | Diese Wirkstoffe wurden zwar nicht direkt untersucht, bewirken aber voraussichtlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentrationen. | Kontraindiziert |
| 600 mg Efavirenz | Itraconazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 % | Nicht empfohlen |
| 200 mg Nevirapin p.o. q.d. | Itraconazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 % | Nicht empfohlen |
| Cobicistat, Darunavir (geboostert), Elvitegravir (mit Ritonavir geboostert), Fosamprenavir (mit Ritonavir geboostert), Ritonavir, Saquinavir (mit Ritonavir geboostert) | Diese Wirkstoffe wurden zwar nicht direkt untersucht, bewirken aber voraussichtlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentrationen. | Mit Vorsicht anwenden |
| 800 mg Indinavir p.o. t.i.d. | Itraconazol-Konzentration ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| Kalziumkanalblocker | | |

| | | |
|---|--|-----------------------|
| Diltiazem | Diltiazem wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |
| Wirkstoffe gegen säurebedingte Beschwerden | | |
| Antazida (Aluminium, Kalzium-, Magnesium- oder Natriumbicarbonat), H ₂ -Rezeptorantagonisten (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Protonenpumpenhemmer (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol) | Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓ | Mit Vorsicht anwenden |
| Respiratorisches System: Andere Präparate für das respiratorische System | | |
| 200/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor p.o. b.i.d. | Itraconazol-Konzentration ↓ | Nicht empfohlen |
| Verschiedene | | |
| Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) | Johanniskraut wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Verringerung der Itraconazol-Konzentration. | Nicht empfohlen |

Tabelle 2: Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Itraconazol beeinflusst werden kann, angegeben nach Wirkstoffklasse

| Beispiele für Arzneimittel (orale [p.o.] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse | Erwartete/mögliche Auswirkung auf den Wirkstoffspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme) | Klinische Anmerkung (siehe vorstehende Angaben für zusätzliche Informationen sowie die Abschnitte 4.3 und 4.4) |
|--|---|---|
| Analgetika; Anästhetika | | |
| Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Eethylergometrin) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Kontraindiziert |
| Eletriptan, Fentanyl | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Nicht empfohlen |
| Alfentanil, Buprenorphin (i.v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Mit Vorsicht anwenden |
| 10 mg Oxycodon p.o. | Oxycodon p.o.: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-fach | Mit Vorsicht anwenden |

| | | |
|---|---|-----------------------|
| 0,1 mg/kg Oxycodon i.v. | 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, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Isavuconazol-Konzentration. | Kontraindiziert |
| Bedaquilin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Bedaquilin-Konzentration. | Nicht empfohlen |
| 300 mg Rifabutin p.o. q.d. | Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß ist nicht bekannt) | Nicht empfohlen |
| 500 mg Clarithromycin p.o. b.i.d. | Clarithromycin-Konzentration ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| Delamanid | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Delamanid-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |
| Antikonvulsiva | | |
| Carbamazepin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Carbamazepin-Konzentration. | Nicht empfohlen |
| Antiphlogistika und Antirheumatika | | |
| 15 mg Meloxicam | Meloxicam C _{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 % | Mit Vorsicht anwenden |
| Anthelminthika; Antiprotozoika | | |
| Halofantrin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Halofantrin-Konzentration. | Kontraindiziert |
| Artemether-Lumefantrin, Praziquantel | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Mit Vorsicht anwenden |
| 300 mg Chinin | Chinin C _{max} ↔, AUC ↑ 96 % | Mit Vorsicht anwenden |
| Antihistaminika zur systemischen Anwendung | | |
| Astemizol, Mizolastin, Terfenadin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Kontraindiziert |
| 20 mg Ebastin | Ebastin C _{max} ↑ 2,5-fach, | Nicht empfohlen |

| | | |
|---|--|--|
| | AUC ↑ 6,2-fach Carabastin C _{max} ↔, AUC ↑ 3,1-fach | |
| Bilastin, Rupatadin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | 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 Dosistitutionsphase von Venetoclax. Ansonsten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Siehe Venetoclax Fachinformation. |
| Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab-Emtansin, Vincaalkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe, außer von Cabazitaxel und Regorafenib. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung der Cabazitaxel-Exposition, jedoch eine hohe Variabilität der Ergebnisse beobachtet. Die Regorafenib-AUC wird sich voraussichtlich verringern (durch Schätzung der aktiven Einheit) | Nicht empfohlen |
| 10 mg Cobimetinib | Cobimetinib C _{max} ↑ 3,2-fach, AUC ↑ 6,7-fach | Nicht empfohlen |
| Entrectinib | Entrectinib C _{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0-fach | Nicht empfohlen |
| 100 mg Olaparib | Olaparib C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-fach | Nicht empfohlen |
| Talazoparib | Talazoparib C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 % | Nicht empfohlen |
| Alitretinoin (oral), Bortezomib, | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich | Mit Vorsicht anwenden |

| | | |
|---|---|-----------------------|
| Brentuximab, Vedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral) | bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | |
| 1 mg/kg Busulfan q.h. | Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| 250 mg Gefitinib | 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, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Kontraindiziert |
| Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Nicht empfohlen |
| Cilostazol, Cumarine (z. B. Warfarin) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Mit Vorsicht anwenden |
| Virustatika zur systemischen Anwendung | | |
| Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir) | Itraconazol kann die Paritaprevir-Konzentrationen erhöhen. | Kontraindiziert |
| Elbasvir/Grazoprevir, Tenofoviralefenamidfumarat (TAF), Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Nicht empfohlen |
| Cobicistat, Elvitegravir (mit Ritonavir geboostert), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Mit Vorsicht anwenden |
| 800 mg Indinavir p.o. t.i.d. | Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| Herz-Kreislauf-System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika) | | |
| Bepridil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenon, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der | Kontraindiziert |

| | | |
|--|---|-----------------------|
| Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertension) | Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | |
| 150 mg Aliskiren | Aliskiren C_{\max} ↑ 5,8-fach, AUC ↑ 6,5-fach | Kontraindiziert |
| 100 mg Chinidin | Chinidin C_{\max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-fach | Kontraindiziert |
| 5 mg Felodipin | Felodipin C_{\max} ↑ 7,8-fach, AUC ↑ 6,3-fach | Nicht empfohlen |
| Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertension) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Nicht empfohlen |
| Bosentan, Diltiazem, Guanfacin, andere Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin), Verapamil | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung dieser Arzneimittel-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |
| 0,5 mg Digoxin | Digoxin C_{\max} ↑ 34 %, AUC ↑ 68 % | Mit Vorsicht anwenden |
| 30 mg Nadolol | Nadolol C_{\max} ↑ 4,7-fach, AUC ↑ 2,2-fach | Mit Vorsicht anwenden |
| Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Wirkstoffe gegen obstruktive Atemwegserkrankungen | | |
| Ciclesonid, Salmeterol | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen von Salmeterol und des aktiven Metaboliten von Ciclesonid. | Nicht empfohlen |
| 1 mg Budesonid INH als Einzeldosis | Budesonid INH C_{\max} ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-fach; Budesonid (andere Formulierungen) Konzentration ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| 5 mg Dexamethason i.v. 4,5 mg Dexamethason p.o. | Dexamethason i.v.: C_{\max} ↔, AUC ↑ 3,3-fach Dexamethason p.o.: C_{\max} ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7-fach | Mit Vorsicht anwenden |
| 1 mg Fluticason INH b.i.d. | Fluticason INH Konzentration ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| 16 mg Methylprednisolon | Methylprednisolon p.o. C_{\max} ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-fach Methylprednisolon i.v. | Mit Vorsicht anwenden |

| | | |
|--|---|-----------------------|
| | AUC ↑ 2,6-fach | |
| Fluticason nasal | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentration von nasal angewendetem Fluticason. | Mit Vorsicht anwenden |
| Bei Diabetes angewendete Wirkstoffe | | |
| 0,25 mg Repaglinid | Repaglinid C _{max} ↑ 47 %, AUC ↑ 41 % | Mit Vorsicht anwenden |
| Saxagliptin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Saxagliptin-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |
| Gastrointestinale Wirkstoffe, einschließlich Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen gastrointestinale Funktionsstörungen | | |
| Cisaprid, Naloxegol | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Kontraindiziert |
| 20 mg Domperidon | Domperidon C _{max} ↑ 2,7-fach, AUC ↑ 3,2-fach | Kontraindiziert |
| Aprepitant, Loperamid, Netupitant | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung dieser Arzneimittel-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |
| Immunsuppressiva | | |
| Voclosporin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentration von Voclosporin. | Kontraindiziert |
| Sirolimus (Rapamycin) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Sirolimus-Konzentration. | Nicht empfohlen |
| Cyclosporin, Tacrolimus | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung dieser Arzneimittel-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |
| 0,03 mg/kg Tacrolimus i.v. q.d. | Tacrolimus i.v. Konzentration ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| Lipidmodifizierende Mittel | | |
| Lomitapid | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich | Kontraindiziert |

| | | |
|--|---|-----------------------|
| | bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Lomitapid-Konzentration. | |
| 40 mg Lovastatin | Lovastatin C_{max} ↑ 14,5- bis > 20-fach, AUC ↑ > 14,8- bis > 20-fach Lovastatin-Säure C_{max} ↑ 11,5- bis 13-fach, AUC ↑ 15,4- bis 20-fach | Kontraindiziert |
| 40 mg Simvastatin | Simvastatin-Säure C_{max} ↑ 17-fach, AUC ↑ 19-fach | Kontraindiziert |
| Atorvastatin | Atorvastatin-Säure: C_{max} ↔ bis ↑ 2,5-fach, AUC ↑ 40 % bis 3-fach | Nicht empfohlen |
| Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika) | | |
| Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Kontraindiziert |
| 7,5 mg Midazolam (oral) | Midazolam (oral) C_{max} ↑ 2,5- bis 3,4-fach, AUC ↑ 6,6- bis 10,8-fach | Kontraindiziert |
| 0,25 mg Triazolam | Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑ | Kontraindiziert |
| 0,8 mg Alprazolam | Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-fach | Mit Vorsicht anwenden |
| 3 mg Aripiprazol | Aripiprazol C_{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 % | Mit Vorsicht anwenden |
| 0,5 mg Brotizolam | Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-fach | Mit Vorsicht anwenden |
| 10 mg Buspiron | Buspiron C_{max} ↑ 13,4-fach, AUC ↑ 19,2-fach | Mit Vorsicht anwenden |
| 7,5 mg Midazolam (i.v.) | 7,5 mg Midazolam (i.v.): Konzentration ↑; Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentration von Midazolam nach oromukosaler Gabe. | Mit Vorsicht anwenden |
| 2–8 mg Risperidon q.d. | Konzentration von Risperidon und seines aktiven Metaboliten ↑ | Mit Vorsicht anwenden |
| 7,5 mg Zopiclon | Zopiclon C_{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 % | Mit Vorsicht anwenden |
| Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Mit Vorsicht anwenden |

| Respiratorisches System: Andere Präparate für das respiratorische System | | |
|--|---|--|
| 200/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor p.o. b.i.d. | Ivacaftor C_{\max} ↑ 3,6-fach, AUC ↑ 4,3-fach Lumacaftor C_{\max} ↔, AUC ↔ | Nicht empfohlen |
| Ivacaftor | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Ivacaftor-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |
| Geschlechtshormone und Modulatoren des Genitalsystems; andere in der Gynäkologie eingesetzte Wirkstoffe | | |
| Cabergolin, Dienogest, Ulipristal | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Mit Vorsicht anwenden |
| Urologika | | |
| Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Kontraindiziert |
| Fesoterodin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen des aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyltolterodin. | Mittelstark oder stark beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion: Kontraindiziert Leicht beeinträchtigte Nieren oder Leberfunktion: Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden Normale Nierenfunktion oder beeinträchtigte Leberfunktion: Mit Vorsicht anwenden, wobei die Fesoterodin-Dosis maximal 4 mg betragen sollte. |
| Solifenacin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Solifenacin-Konzentration. | Stark beeinträchtigte Nierenfunktion: Kontraindiziert Mittelstark oder stark beeinträchtigte Leberfunktion: Kontraindiziert Bei allen anderen Patienten mit Vorsicht anwenden, wobei die Solifenacin-Dosis maximal 5 mg betragen sollte. |
| Vardenafil | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Vardenafil-Konzentration. | Kontraindiziert bei Patienten über 75 Jahren; andernfalls nicht empfohlen. |
| Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich | Nicht empfohlen |

| | | |
|---|---|--|
| und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin | bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | |
| Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion) | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe. | Mit Vorsicht anwenden |
| 5 mg Oxybutynin | Oxybutynin C_{max} ↑ 2-fach, AUC ↑ 2-fach N-Desethyloxybutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Nach transdermaler Gabe: Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Oxybutynin-Konzentration nach transdermaler Gabe. | Mit Vorsicht anwenden |
| Verschiedene Wirkstoffe und andere Substanzen | | |
| Colchicin | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Colchicin-Konzentration. | Kontraindiziert bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion. Wird bei anderen Patienten nicht empfohlen. |
| Eliglustat | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Eliglustat-Konzentration. | Kontraindiziert bei langsamen Metabolisierern (PM) von CYP2D6-Substraten. Kontraindiziert bei intermediären Metabolisierern (IM) oder schnellen Metabolisierern (EM) von CYP2D6-Substraten, die einen starken oder mittelstarken CYP2D6-Inhibitor einnehmen. Bei IMs und EMs von CYP2D6-Substraten mit Vorsicht anwenden. Bei EMs von CYP2D6-Substraten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion sollte eine Eliglustat-Dosis von 84 mg/Tag erwogen werden. |
| Cinacalcet | Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Cinacalcet-Konzentration. | Mit Vorsicht anwenden |

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol senken können (z. B. Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin)

Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion (z. B. Magensäure-neutralisierende Arzneimittel wie Aluminium-Verbindungen, H₂-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmer) beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Itrabene Dermis - Kapseln. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel mit Vorsicht bei der gleichzeitigen Einnahme von itraconazolhaltigen Kapseln anzuwenden:

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit einem Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion wird empfohlen, Itrabene Dermis - Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk (nicht-diätetisches Cola-Getränk) einzunehmen.

Magensäure-neutralisierende Arzneimittel (z. B. Aluminiumverbindungen) sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von Itrabene Dermis - Kapseln angewendet werden.

Nach Einnahme von Itrabene Dermis - Kapseln sollte die antifungale Aktivität überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit starken CYP3A4-Enzyminduktoren kann die Exposition gegenüber Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol so stark vermindern, dass die Wirksamkeit reduziert sein kann. Beispiele hierfür sind:

- Antibakterielle Substanzen: Isoniazid, Rifabutin (siehe auch unter „Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“), Rifampicin.
- Antikonvulsiva: Carbamazepin (siehe auch unter „Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“), Phenobarbital, Phenytoin.
- Antivirale Substanzen: Efavirenz, Nevirapin.
- Pflanzliche Arzneimittel: *Hypericum perforatum* (Johanniskraut).

Daher wird die Gabe von starken CYP3A4-Enzyminduktoren mit Itraconazol nicht empfohlen. Es wird empfohlen, die Anwendung dieser Arzneimittel ab 2 Wochen vor und während der Behandlung mit Itraconazol zu vermeiden, es sei denn, die Vorteile überwiegen das Risiko der potenziell reduzierten Wirksamkeit von Itraconazol. Bei gleichzeitiger Anwendung wird empfohlen, die antimykotische Wirksamkeit zu überwachen und bei Bedarf die Dosis von Itraconazol zu erhöhen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöhen können

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen. Beispiele hierfür sind:

- Antibakterielle Substanzen: Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin.
- Antivirale Substanzen: Ritonavir-geboostertes Darunavir, Ritonavir-geboostertes Fosamprenavir, Indinavir (siehe auch unter „Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“), Ritonavir (siehe auch unter „Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“) und Telaprevir.

Es wird empfohlen, diese Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol Kapseln mit Vorsicht anzuwenden. Es wird empfohlen, Patienten, die Itraconazol gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren einnehmen müssen, engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer gesteigerten oder verlängerten pharmakologischen Wirksamkeit von Itraconazol zu überwachen und bei Bedarf die Itraconazol-Dosis zu verringern. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration von Itraconazol zu bestimmen.

Bei Arzneimitteln, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden, können

Itraconazol und sein Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol den Metabolismus von Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, sowie den Arzneimitteltransport durch P-Glykoprotein, hemmen. Dies kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und/oder ihrer aktiven Metaboliten führen, wenn sie zusammen mit Itraconazol angewendet werden. Der Effekt von Itraconazol, die AUC anderer Arzneistoffe zu erhöhen, kann bis zum 11-Fachen verstärkt sein, wie bei gleichzeitiger Gabe

von 200 mg Itraconazol pro Tag und oralem Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) gesehen wurde. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen könnten sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken oder verlängern. Über CYP3A4-metabolisierte Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, können bei Gabe mit Itraconazol kontraindiziert sein, da die Kombination zu ventrikulären Tachyarrhythmien führen kann, einschließlich des Auftretens von *Torsade de pointes*, einer potenziell tödlichen Arrhythmie. Der volle inhibitorische Effekt wird nicht erzielt, bevor der *Steady-State* von Itraconazol erreicht wird. Dies kann bei Itraconazol-Kapseln ungefähr 15 Tage dauern (siehe Abschnitt 5.2). 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 oder 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.

Die mit Itraconazol interagierenden Arzneimittel werden unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des interagierenden Arzneimittels als kontraindiziert, nicht empfohlen oder mit Vorsicht anzuwenden, klassifiziert.

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.

Beispiele von Arzneimitteln, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können, aufgeführt nach Arzneimittelklassen sowie mit Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Itraconazol:

| Arzneimittelklasse | Kontraindiziert | Nicht empfohlen | Mit Vorsicht anwenden |
|--|--|---------------------------|--|
| Alphablocker | | Tamsulosin | |
| Analgetika | | Fentanyl | Alfentanil, Buprenorphin i.v. und sublingual, Oxycodon, Methadon ^c , Sufentanil |
| Antiarrhythmika | Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Chinidin | | Digoxin |
| Antibakterielle Substanzen | Telithromycin, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung | Rifabutin ^a | Telithromycin |
| Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer | Dabigatran, Ticagrelor | Apixaban, Rivaroxaban | Cumarine, Cilostazol |
| Antikonvulsiva | | Carbamazepin ^a | |
| Antidiabetika | | | Repaglinid, Saxagliptin |

| Arzneimittelklasse | Kontraindiziert | Nicht empfohlen | Mit Vorsicht anwenden |
|--|--|--|--|
| Anthelminthika und Antiprotozoika | Halofantrin | | Praziquantel |
| Antihistaminika | Mizolastin, Terfenadin | Ebastin | |
| Migränemittel | Mutterkornalkaloide, wie z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin, Methylergometrin (Methylergonovin) | Eletriptan | |
| Antineoplastische Arzneimittel | Irinotecan | Axitinib, Dabrafenib, Dasatinib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Sunitinib, Trabectedin | Bortezomib, Busulfan, Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Ixabepilon, Ponatinib, Trimetrexat, Vinca-Alkaloide |
| Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika | Lurasidon, Orales Midazolam, Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Triazolam | | Alprazolam, Aripiprazol, Brotizolam, Buspiron, Haloperidol, Midazolam i.v., Perospiron, Risperidon |
| Antivirale Substanzen | | Simeprevir | Maraviroc, Indinavir ^b , Ritonavir ^b , Saquinavir |
| Betablocker | | | Nadolol |
| Calciumkanalblocker | Bepriidil, Lercanidipin, Nisoldipin | Felodipin | Andere Dihydropyridine, Verapamil |
| Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verschiedene Wirkstoffklassen | Aliskiren, Ivabradin, Ranolazin | Riociguat | Bosentan |
| Diuretika | Eplerenon | | |
| Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen | Cisaprid, Domperidon | | Aprepitant |
| Immunsuppressiva | | Ciclesonid, Everolimus, Temsirolimus | Budesonid, Ciclosporin, Dexamethason, Fluticason, Methylprednisolon, Rapamycin (auch |

| Arzneimittelklasse | Kontraindiziert | Nicht empfohlen | Mit Vorsicht anwenden |
|--|--|---|---|
| | | | bekannt als Sirolimus), Tacrolimus |
| Lipidsenkende Arzneimittel | Lovastatin, Simvastatin | Atorvastatin | |
| Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen | | Salmeterol | |
| SSRIs, trizyklische und verwandte Antidepressiva | | | Reboxetin |
| Urologika | Darifenacin, Fesoterodin, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nieren- oder mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung, Sildenafil, zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie, Solifenacin, bei Patienten mit schwerer Nieren- oder mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung, Vardenafil, bei Männern über 75 Jahre | Tolterodin, Vardenafil, bei Männern im Alter von 75 Jahren und jünger | Fesoterodin, Oxybutynin, Sildenafil, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, Solifenacin, Tadalafil |
| Sonstige | Colchicin, bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung | Colchicin | Alitretinoin (orale Darreichungsform), Cinacalcet, Tolvaptan |

^a siehe auch unter „Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol senken können“

^b siehe auch unter „Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol erhöhen können“

^c über *Torsade de pointes* ist berichtet worden.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol gesenkt werden können:

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit dem NSAR Meloxicam kann die Plasmakonzentration von Meloxicam verringern. Es wird empfohlen, Meloxicam bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol mit Vorsicht anzuwenden; dies schließt das Monitoring hinsichtlich einer Reduktion der Wirksamkeit von Meloxicam und einer Anpassung der Dosis, sofern notwendig, mit ein.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft dürfen Itrabene Dermis - Kapseln nicht angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko einer Schädigung des Fötus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

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

Über die Anwendung von Itrabene Dermis - Kapseln während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. In Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Fälle von angeborenen Missbildungen berichtet. Dazu gehörten Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des kardiovaskulären Systems und des Auges sowie Chromosomen- und multiple Missbildungen. Ein kausaler Zusammenhang mit Itrabene Dermis - Kapseln ist nicht erwiesen.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Einnahme von Itrabene Dermis - Kapseln während der ersten drei Schwangerschaftsmonate – meistens Patientinnen, die kurzzeitig wegen einer Vulvovaginalcandidose behandelt wurden – zeigten gegenüber einer Kontrollgruppe, die keine bekannten Teratogene erhielt, kein erhöhtes Risiko für Missbildungen. In einem Ratten-Modell wurde gezeigt, dass Itraconazol die Plazentaschranke passiert.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itrabene Dermis - Kapseln behandelt werden, ist eine Schwangerschaft durch geeignete kontrazeptive Maßnahmen zu verhindern. Eine effektive Kontrazeption ist bis zur ersten Menstruation nach Behandlungsende fortzusetzen.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher dürfen Itrabene Dermis – 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 Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen muss die Möglichkeit von Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8) in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Itrabene Dermis - 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.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle stammen aus offenen und doppelblinden klinischen Studien mit Itraconazol Kapseln, in denen 8 499 Patienten gegen Dermato- oder Onychomykosen behandelt wurden, sowie aus Spontanberichten.

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

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| 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 |
| Endokrine Erkrankungen | |
| nicht bekannt | Pseudoaldosteronismus |
| 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 |
| Herzerkrankungen | |
| 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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Granulozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems: Anaphylaktoide Reaktion

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

Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel, Somnolenz, Tremor

Herzerkrankungen: Herzversagen, linksventrikuläre Insuffizienz, Tachykardie

Gefäßerkrankungen: 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 Harnalyse

Kinder und Jugendliche

Itrabene Dermis - 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, placebokontrollierte 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.

Itraconazol Lösung zum Einnehmen

Die Unbedenklichkeit von oralem Itraconazol wurde mit Itraconazol Lösung zum Einnehmen, anhand von 250 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren, die an fünf offenen klinischen Studien teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten mindestens eine Dosis Itraconazol Lösung zum Einnehmen 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 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. Gegebenenfalls kann Aktivkohle gegeben werden. Itraconazol ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Es empfiehlt sich, eine Giftnotrufzentrale zu kontaktieren, um die neuesten Empfehlungen für die Behandlung einer Überdosierung zu erfahren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung,

Triazol-Derivate

ATC-Code: J02AC02

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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*-Arten und Schlauchpilze etabliert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In-vitro-Studien zeigen, dass Itraconazol das Wachstum eines breiten Spektrums humanpathogener Pilze in Konzentrationen, die üblicherweise zwischen ≤ 0,025 und 0,8 µg/ml liegen, hemmt. Diese schließen ein:

Dermatophyten (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); Hefepilze (*Candida spp.* einschließlich *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* und *C. krusei*,

Cryptococcus neoformans, *Malassezia* spp., *Trichosporum* spp., *Geotrichum* spp.); *Aspergillus* spp.; *Histoplasma* spp. inkl. *H. casulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cladosporium* spp.; *Blastomyces dermatitides*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffeii* sowie eine Reihe anderer Pilze und Hefepilze.

Candida krusei, *Candida glabrata* und *Candida tropicalis* sind im Allgemeinen die am wenigsten empfindlichen Candidaspezies, die *in-vitro* bei einigen Isolaten eindeutig eine Resistenz gegenüber Itraconazol aufweisen.

Die wichtigsten Pilzarten, die nicht durch Itraconazol gehemmt werden, sind Zygomyceten (z. B. *Rhizopus* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor* spp. und *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. und *Scopulariopsis* spp..

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Itraconazol die Synthese von Ergosterol in Pilzzellen hemmt. Ergosterol ist ein wichtiger Bestandteil der Pilzzellmembran. Der antimykotische Effekt beruht auf der Hemmung der Ergosterol-Synthese.

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 rasch vom Organismus aufgenommen. Die maximalen Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffs werden in einem Zeitraum von 2 bis 5 Stunden nach Einnahme einer Kapsel erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol liegt bei 55 %. Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn Itraconazol direkt nach einer vollständigen Mahlzeit eingenommen wird.

Die Resorption von Itraconazol aus Itrabene Dermis - Kapseln ist bei Patienten mit erniedrigter Azidität des Magens beeinträchtigt, wie z. B. bei Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen (wie z. B. H_2 -Rezeptorantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) oder bei Patienten mit Achlorhydrie verursacht durch bestimmte Erkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Resorption von Itraconazol kann bei Patienten durch Nüchtereinnahme gesteigert werden, wenn Itrabene Dermis - Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, eingenommen werden. Als Itrabene Dermis - 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 Itrabene Dermis - Kapseln.

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

Verteilung

Itraconazol wird zu 99,8 % an Plasmaproteine gebunden, insbesondere an Plasma-Albumin (99,6 % beim Hydroxy-Metaboliten). Itraconazol hat auch eine deutliche Affinität für Lipide. Nur 0,2 % des Wirkstoffs sind frei im Plasma vorhanden. Itraconazol hat im Körper ein großes Verteilungsvolumen von > 700 l, was auf eine extensive Verteilung auf die Körpergewebe hinweist: die in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln festgestellten Konzentrationen waren 2- bis 3-mal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen und die Aufnahme in keratinöses Gewebe, besonders in die Haut, bis zu 4-mal 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 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, welcher *in-vitro* eine mit Itraconazol vergleichbare antimykotische Aktivität 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 Umverteilung von Itraconazol, die aus keratinhaltigen Geweben erfolgt, vernachlässigbar erscheint, kann davon ausgegangen werden, dass die Eliminierung von Itraconazol aus diesen Geweben über die epidermale Regeneration erfolgt. Während nach Beendigung der Therapie Itraconazol innerhalb von 7 Tagen nicht mehr im Plasma nachgewiesen werden kann, bleiben therapeutische Spiegel in der Haut über 2 – 4 Wochen nach einer 4-wöchigen Behandlung erhalten. Im Nagel können Itraconazolspiegel bereits innerhalb 1 Woche nach Behandlungsbeginn nachgewiesen werden; nach Beendigung einer 3-monatigen Therapie sind therapeutische Spiegel noch mindestens 6 Monate im Nagel nachweisbar.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Itraconazol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie wurde an 6 gesunden Probanden und 12 zirrhotischen Patienten durchgeführt, in der eine 100-mg-Einzeldosis Itraconazol in Form einer Kapsel gegeben wurde. Bei den zirrhotischen Patienten wurde im Vergleich zu den gesunden Probanden eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren C_{max} (47 %) und ein zweifacher Anstieg der Eliminationshalbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol beobachtet. Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC, war jedoch bei zirrhotischen Patienten und gesunden Probanden gleich. Für die Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit Leberzirrhose sind keine Daten verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

und AUC_{0-8h}). Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven zeigten in allen drei Gruppen eine große interindividuelle Variabilität.

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

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

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzt Daten vor. Klinische pharmakokinetische Studien mit Kindern und Jugendlichen zwischen 5 Monaten und 17 Jahren wurden mit Itraconazol Kapseln, Lösung zum Einnehmen 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/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 $mg/m^2/Tag$).

Präklinische Daten zu Itraconazol ergaben keine Hinweise auf Gentoxizität, primäre Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität. Bei hohen Dosen von 40 und 80 mg/kg/Tag (1- und 2-Fache MRHD in $mg/m^2/Tag$) wurden bei Ratten Auswirkungen in der Nebennierenrinde, der Leber und dem mononukleären Phagozytensystem beobachtet. Diese scheinen jedoch eine geringe Relevanz für die beabsichtigte klinische Verwendung zu haben. Bei jungen Hunden war nach Langzeitverabreichung von Itraconazol eine insgesamt niedrigere Knochenmineraldichte festzustellen (bis zu 20 mg/kg/Tag [2-Fache MRHD in $mg/m^2/Tag$] wurde keine Toxizität beobachtet), und bei Ratten wurden eine herabgesetzte Knochenplattenaktivität, eine Verdünnung der *Zona compacta* der großen Knochen und eine erhöhte Knochenbrüchigkeit beobachtet.

Itraconazol wurde einer Reihe von Standardtests zur präklinischen Sicherheit unterzogen. Studien zur akuten Toxizität bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden weisen auf eine hohe Sicherheitsbreite hin. Studien an Ratten und Hunden zur Toxizität nach Langzeiteinnahme zeigten, auf welche verschiedenen Organe oder Gewebe Itraconazol hauptsächlich toxisch wirkt: Nebennierenrinde, Leber und mononukleares Phagozyten-System; außerdem traten Störungen des Fettstoffwechsels auf, die sich in Form von Xanthomzellen in verschiedenen Organen zeigten.

Nach hoher Dosierung zeigte die Nebennierenrinde histologisch eine reversible Schwellung mit zellulärer Hypertrophie der *Zona reticularis* und *fasciculata*, die manchmal mit einer Verdünnung der

Zona glomerulosa einherging. Bei hohen Dosierungen wurden reversible Veränderungen der Leber festgestellt. An den Sinusoidalzellen und bei der Vakuolisierung der Hepatozyten wurden leichte Veränderungen beobachtet, wobei letzteres auf eine Zelldysfunktion hindeutet, jedoch ohne sichtbare Hepatitis oder Leberzellnekrose.

Histologische Veränderungen des mononuklearen Phagozyten-Systems zeichneten sich hauptsächlich durch Makrophagen mit erhöhten Mengen an eiweißartigem Material in verschiedenen Parenchymgeweben aus.

Es gibt keine Anzeichen für ein mutagenes Potential von Itraconazol. Bei Mäusen und weiblichen Ratten zeigten sich keine primär kanzerogenen Effekte. Bei männlichen Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Weichteilsarkomen, die auf den Anstieg der nicht-neoplastischen, chronisch entzündlichen Reaktionen des Bindegewebes als Folge erhöhter Cholesterinspiegel und Cholesterinablagerungen im Bindegewebe zurückzuführen ist. Die Gesamttumorinzidenz war bei den behandelten Ratten vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität während der Behandlung mit Itraconazol. Es wurde festgestellt, dass Itraconazol in hohen Dosen einen dosisbezogenen Anstieg von Maternal-Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität bei Ratten und Mäusen verursacht. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität hauptsächlich in Form von Skelettmissbildungen; bei Mäusen in Form von Enzephalozelen und Makroglossie. Bei Kaninchen wurden keine ähnlichen Effekte gesehen (Dosierung: bis 80 mg/kg). Bei der Prüfung der peri- und postnatalen Entwicklung gab es keine Effekte, außer einer leichten Gewichtsreduktion der Jungtiere in der 80-mg/kg-Gruppe, bedingt durch die geringere Futteraufnahme und Gewichtszunahme der Muttertiere. Missbildungen traten nicht auf.

Bei jungen Hunden wurde nach Langzeitgabe von Itraconazol ein geringerer Mineralgehalt der Knochen beobachtet.

In drei toxikologischen Studien an Ratten rief Itraconazol Schädigungen des Knochens hervor. Zu diesen Schädigungen zählen eine herabgesetzte Knochenplattenaktivität, Verdünnung der *Zona compacta* der großen Knochen und eine erhöhte Brüchigkeit der Knochen.

Reproduktionstoxikologie

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 zeigte sich die Teratogenität hauptsächlich in Form von Skelettmissbildungen, bei Mäusen in Form von Enzephalozelen und Makroglossie. Bei Kaninchen wurden bis zu einer Dosis von 80 mg/kg/Tag (4-fache MRHD in mg/m²/Tag) keine teratogenen Auswirkungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets: Saccharose, Maisstärke

Hypromellose

Sorbitanmonostearat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle:

Gelatine

rotes Eisenoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen aus Aluminium-PVC-/PVDC-Folie in Packungen zu 28 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: + 43 1 97007 0
Fax-Nr.: + 43 1 97007 66
E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25377

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Mai 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Juni 2009

10. STAND DER INFORMATION

01.2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig