

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Itraconazol STADA 100 mg Kapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 195 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche, rote, undurchsichtige Hartgelatinekapselform (Größe 0).

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Vulvovaginal-Candidose
- Orale Candidose
- Pityriasis versicolor
- Dermatomykose
- Mykotische Keratitis
- Onychomykose

Dabei sind die offiziellen Leitlinien zur geeigneten Anwendung von Antimykotika zu beachten.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

***Vulvovaginal-Candidose***

Für 1 Tag morgens 200 mg und abends 200 mg.

Oder für 3 Tage 1-mal täglich 200 mg.

**Orale Candidose**

Über 2 Wochen 1-mal täglich 100 mg.

**Pityriasis versicolor**

Über 1 Woche 1-mal täglich 200 mg.

**Dermatomykose**

Über 2-4 Wochen 1-mal täglich 100 mg.

**Tinea corporis/cruris**

Über 1 Woche 1-mal täglich 200 mg.

**Tinea pedis/manus**

Über 1 Woche 2-mal täglich 200 mg.

**Mykotische Keratitis**

Über 3 Wochen 1-mal täglich 200 mg.

**Onychomykose**

a) als Pulstherapie:

Zehennägel mit oder ohne infizierte Fingernägel

Über 7 Tage 2-mal täglich 200 mg, gefolgt von einer 3-wöchigen behandlungsfreien Phase, insgesamt 3-mal.

Fingernägel

Über 7 Tage 2-mal täglich 200 mg, gefolgt von einer 3-wöchigen behandlungsfreien Phase, insgesamt 2-mal.

b) oder:

Über 3 Monate 1-mal täglich 200 mg.

**Kinder und Jugendliche**

Da klinische Daten über die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Kindern nur begrenzt vorhanden sind, wird die Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

**Ältere Patienten**

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Behandlung von Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion mit oralem Itraconazol sind nur begrenzte Daten verfügbar. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Itraconazol mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Zur Behandlung von Patienten mit Nierenbeeinträchtigung mit oralem Itraconazol sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die Exposition gegenüber Itraconazol könnte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung geringer ausfallen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte Itraconazol nur mit Vorsicht angewendet und eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

### Art der Anwendung

Itraconazol Hartkapseln sind zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sollten unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Hartkapseln sollten als Ganzes eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Itraconazol darf bei Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerer Infektionen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4)
- Itraconazol darf während der Schwangerschaft (außer in lebensbedrohlichen Situationen) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Itraconazol empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Eine wirksame Schwangerschaftsverhütung sollte bis zur nächsten Menstruation nach Beendigung der Itraconazol-Behandlung fortgeführt werden.
- Die gleichzeitige Einnahme einer Reihe von CYP 3A4-Substraten ist bei Itraconazol kontraindiziert (s. Abschnitte 4.4 und 4.5), zu diesen zählen:

<b>Analgetika; Anästhetika</b>		
Ergotalkaloide (z.B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)		
<b>Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung</b>		
Isavuconazol		
<b>Anthelmintika; Antiprotozoika</b>		

Halofantrin		
<b>Antihistaminika zur systemischen Anwendung</b>		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
<b>Antineoplastische Wirkstoffe</b>		
Irinotecan		
<b>Antithrombotika</b>		
Dabigatran	Ticagrelor	
<b>Virustatika zur systemischen Anwendung</b>		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)		
<b>Herz-Kreislauf-System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)</b>		
Aliskiren	Dronedaron	Nisoldipin
Bepridil	Eplerenon	Chinidin
Disopyramid	Ivabradin	Ranolazin
Dofetilid	Lercanidipin	Sildenafil (pulmonare Hypertension)
<b>Gastrointestinale Wirkstoffe, inkl. Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika / Antiinfektiva; Antiemetika and Mittel gegen Übelkeit; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen gastrointestinale Funktionsstörungen</b>		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
<b>Lipidmodifizierende Mittel</b>		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
<b>Psychoanaleptika; Psycholeptika (e.g. Antipsychotika, Anxiolytika, und Hypnotika)</b>		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapin	Triazolam
<b>Urologika</b>		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (bei Patienten mit stark beeinträchtigter Nierenfunktion oder mittelstark bis stark beeinträchtigter Leberfunktion)
Dapoxetin	Fesoterodin (bei Patienten mit mittelstark oder stark beeinträchtigter Nieren-oder Leberfunktion).	Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren)
<b>Verschiedene Wirkstoffe and andere Substanzen</b>		
Colchicin (bei Patienten mit beeinträchtigter 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).	
--	---	--

Erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel, verursacht durch die gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, können sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen erhöhen oder verlängern; dies bis zu einem Ausmaß, dass sich eine potenziell schwerwiegende Situation ereignen kann. Zum Beispiel können gesteigerte Plasmakonzentrationen einiger dieser Arzneistoffe zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulären Tachyarrhythmien einschließlich des Auftretens von Torsade de Pointes führen, einer potenziell lebensbedrohlichen Arrhythmie.

Arzneimittel, welche kontraindiziert sind/welche nicht angewendet werden dürfen oder nur mit Vorsicht angewendet werden sollen sind unter Abschnitt 4.5 gelistet.

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

Lokale Richtlinien für die korrekt Anwendung von Antimykotika sollten befolgt werden (Siehe Abschnitt 5.1).

##### Kreuzallergie

Es liegen begrenzte Informationen zu einer Kreuzallergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika vor. Bei der Verordnung von Itraconazol an Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Azole ist Vorsicht geboten.

##### Kardiale Wirkungen

In einer Studie zu intravenösem Itraconazol an gesunden Probanden wurde eine vorübergehende asymptotische Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet; diese Veränderungen gingen bis zur nächsten intravenösen Gabe wieder zurück. Für orale Darreichungsformen ist die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen unbekannt.

Es wurde gezeigt, dass Itraconazol eine negativ inotrope Wirkung hat und Itraconazol wurde mit Berichten über dekompenzierte Herzinsuffizienz in Zusammenhang gebracht. Da in Spontanberichten häufiger bei einer Gesamttagesdosis von 400 mg über Herzinsuffizienz berichtet wurde als bei niedrigeren Gesamttagesdosen, ist anzunehmen, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der verabreichten Gesamttagesdosis von Itraconazol ansteigen könnte.

Itraconazol sollte bei Patienten mit dekompenzierter Herzinsuffizienz und

solchen mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte nicht angewendet werden, es sei denn der Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko. Bei der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung sollten Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema (z.B. Gesamttagesdosis) und individuelle Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz berücksichtigt werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen und Herzklappenerkrankungen, schwere Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung vorsichtig erfolgen und die Patienten sollten über die Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufgeklärt und unter der Behandlung auf Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Sollte es unter der Behandlung zu derartigen Symptomen kommen, sollte Itraconazol abgesetzt werden.

Calciumkanal-Blocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Calciumkanal-Blockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Calciumkanal-Blockern wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.5)

#### Hepatische Wirkungen

In sehr seltenen Fällen kam es unter der Anwendung von Itraconazol zu einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, darunter einige Fälle eines tödlich verlaufenden akuten Leberversagens. Die meisten dieser Fälle betrafen Patienten, die eine vorbestehende Lebererkrankung aufwiesen, in einer systemischen Indikation behandelt wurden, relevante andere Erkrankungen hatten und/oder andere hepatotoxische Arzneimittel einnahmen. Einige Patienten wiesen keine ersichtlichen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige dieser Fälle wurden im ersten Behandlungsmonat beobachtet, manche davon einige in der ersten Woche. Bei Patienten, die Itraconazol erhalten, ist eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen. Die Patienten sollten darüber unterrichtet werden, Zeichen und Symptome, die auf eine Hepatitis hinweisen, wie Gelbsucht, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, abdominale Schmerzen und Dunkelfärbung des Urins, sofort ihrem Arzt mitzuteilen. In diesen Fällen sollte die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden und eine Kontrolle der Leberfunktion erfolgen.

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

mit Zirrhose beobachtet wurde.

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

#### Verminderte Azidität des Magens

Die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol STADA Hartkapseln wird durch eine verminderte Azidität des Magens 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 Itraconazol mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, einnehmen. Es wird empfohlen, dass Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion (z. B. Aluminiumhydroxid) zumindest 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Gabe von Itraconazol verabreicht werden. Die antifungale Aktivität sollte überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten (> 65 Jahren) vor. Itraconazol STADA sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Es wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein. Deshalb sollte dieses Arzneimittel dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden.

### Hörverlust

Über vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust wurde bei Patienten unter Itraconazol-Behandlung berichtet. In einigen dieser Fälle wurde eine gleichzeitige Behandlung mit Chinidin durchgeführt, was kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung beendet wird, kann aber bei einigen Patienten bestehen bleiben.

### Immunsupprimierte Patienten

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Itraconazol kann bei einigen immungeschwächten Patienten (z.B. bei Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen) verringert sein.

### Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird nicht empfohlen, Itraconazol STADA Hartkapseln zur Einleitung der Behandlung von Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektion einzusetzen.

### AIDS-Patienten

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

### Zystische Fibrose

Bei Patienten mit zystischer Fibrose wurde eine Schwankung der therapeutischen Breite bei einer Steady-State-Dosierung von 2,5 mg/kg Itraconazol oraler Lösung 2-mal täglich beobachtet. Steady-State Konzentrationen von über 250 ng/ml wurde bei ca. 50% der Subjekte über 16 Jahren erreicht, aber in keinem/keiner der Patienten unter 16 Jahren. Aufgrund der Schwankungen in der Bioverfügbarkeit, konnte keine Korrelation aus diesen Resultaten für Itraconazol-Kapseln gezogen werden. Wenn Patienten nicht auf Itraconazol-Kapseln reagieren, sollten sie zu einer alternativen Therapie wechseln.

### Neuropathie

Sollte es zu einer Neuropathie kommen, die gegebenenfalls auf Itraconazol zurückzuführen ist, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

### Kreuzresistenz

Wenn bei Candidosen der Verdacht besteht, dass sie durch Fluconazol-resistente *Candida*-Spezies hervorgerufen sind, kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese Itraconazol-empfindlich sind, daher ist vor Beginn einer Itraconazol-Therapie ein Sensitivitätstest durchzuführen.

Wechsel zwischen Hartkapseln und oraler Lösung

Die Exposition (Bioverfügbarkeit) des Wirkstoffs in der oralen Lösung ist höher als in den Hartkapseln in derselben Dosis. Im Allgemeinen, wird ein Wechsel von denselben Dosen Itraconazol-Kapseln und Itraconazol oraler Lösung nicht empfohlen.

#### Wechselwirkungspotenzial

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Itraconazol kann zu Änderungen der Wirksamkeit oder Sicherheit von Itraconazol und/oder mit dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und/oder plötzlichem Tod führen. Arzneimittel, welche bei gleichzeitiger Einnahme von Itraconazol kontraindiziert, nicht empfohlen sind oder nur mit Vorsicht angewendet werden sollte sind unter Abschnitt 4.3 und 4.5 angeführt.

#### Besondere Bestandteile

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

### **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).

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 angegeben. Weitere Informationen sind der Fachinformationen des interagierenden Arzneimittels zu entnehmen.

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

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)
<b>Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimycobakterielle Wirkstoffe</b>		
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 Rifbutin p.o. q.d.	Itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Nicht empfohlen
500 mg Ciprofloxacin p.o. b.i.d.	Itraconazol C <sub>max</sub> ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Mit Vorsicht anwenden
1g Erythromycin	Itraconazol C <sub>max</sub> ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Mit Vorsicht anwenden
500 mg Clarithromycin p.o. b.i.d.	Itraconazol C <sub>max</sub> ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Mit Vorsicht anwenden
<b>Antikonvulsiva</b>		
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.	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 83 %, AUC ↓ 93 %, Hydroxyitraconazole C <sub>max</sub> ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Nicht empfohlen
<b>Antineoplastische Wirkstoffe</b>		
Idelalisib	Idelalisib wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentrationen.	Mit Vorsicht anwenden
<b>Virustatika zur systemischen Anwendung</b>		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Diese Wirkstoffe wurden zwar nicht direkt untersucht, bewirken aber voraussichtlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentrationen.	Kontraindiziert

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)
600 mg Efavirenz	Itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %, Hydroxyitraconazol C <sub>max</sub> ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Nicht empfohlen
200 mg Nevirapin p.o. q.d.	Itraconazol C <sub>max</sub> ↓ 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
<b>Kalziumkanalblocker</b>		
Diltiazem	Diltiazem wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
<b>Wirkstoffe gegen säurebedingte Beschwerden</b>		
Antazida (Aluminium, Kalzium-, Magnesium- oder Natriumbicarbonat), H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Protonenpumpenhemmer (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol)	Itraconazol C <sub>max</sub> ↓, AUC ↓	Mit Vorsicht anwenden
<b>Respiratorisches System: Andere Präparate für das respiratorische System</b>		
200/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor p.o. b.i.d.	Itraconazol Konzentration ↓	Nicht empfohlen
<b>Verschiedene</b>		
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

Arzneimittel (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)
<b>Analgetika; Anästhetika</b>		
Ergotalkaloide (z.B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)	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-fold	Mit Vorsicht anwenden
0.1 mg/kg Oxycodon i.v.	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51 %	Mit Vorsicht anwenden
<b>Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung</b>		
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
<b>Antikonvulsiva</b>		
Carbamazepin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch	Nicht empfohlen

Arzneimittel (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)
	eine Erhöhung der Carbamazepin-Konzentration.	
<b>Antiphlogistika und Antirheumatika</b>		
15 mg Meloxicam	Meloxicam $C_{max}$ ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Mit Vorsicht anwenden
<b>Anthelmintika; Antiprotozoika</b>		
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
<b>Antihistaminika zur systemischen Anwendung</b>		
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, AUC ↑ 6,2-fach Carabastin $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-fach	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatadin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
<b>Antineoplastische Wirkstoffe</b>		
Irinotecan	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen von Irinotecan und seines aktiven Metaboliten.	Kontraindiziert
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel,	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe, außer von Cabazitaxel	Not recommended

<b>Arzneimittel (p.o. Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse</b>	<b>Erwartete/mögliche Auswirkung auf den Wirkstoffspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)</b>	<b>Klinische Anmerkung (siehe vorstehende Angaben für zusätzliche Informationen sowie die Abschnitte 4.3 und 4.4)</b>
Everolimus, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab-Emtansin, Vinca alkaloid (e.g., Vinflunin, Vinorelbin)	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)	
10 mg Cobimetinib	Cobimetinib $C_{max}$ ↑ 3,2-fach, AUC ↑ 6,7-fach	Nicht empfohlen
100 mg Olaparib	Olaparib $C_{max}$ ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-fach	Nicht empfohlen
Alitreinoin (oral), Bortezomib, Brentuximabvedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib,	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
1 mg/kg Busulfan 1 mg/kg q.6.h.	Busulfan $C_{max}$ ↑, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
250 mg Gefitinib	Gefitinib 250 mg $C_{max}$ ↑, AUC ↑ 78 %	Mit Vorsicht anwenden
<b>Antithrombotika</b>		
Dabigatran, Ticagrelor	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
Apixaban, 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
<b>Virustatika zur systemischen Anwendung</b>		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Paritaprevir-Konzentrationen erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Simeprevir, Tenofoviralefenamidfumarat (TAF),	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen	Nicht empfohlen

Arzneimittel (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)
Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)	dieser Wirkstoffe.	
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
<b>Herz-Kreislauf-System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)</b>		
Bepidil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertension)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
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 der Bosentan-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
<b>Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Wirkstoffe gegen obstruktive Atemwegserkrankungen</b>		
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 1 mg als	Budesonid INH $C_{max}$ ↑ 65 %, AUC	Mit Vorsicht

Arzneimittel (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)
Einzeldosis	↑ 4,2-fach; Budesonid (andere Formulierungen) Konzentration ↑	anwenden
5 mg Dexamethason i.v. 4,5 mg Dexamethason p.o.	Dexamethason i.v.: C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 3,3-fach Dexamethason i.v.: C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>max</sub> ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-fach Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason nasal	Es wurde zwar nicht direct untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentration von nasal angewendetem Fluticason.	Mit Vorsicht anwenden
<b>Bei Diabetes angewendete Wirkstoffe</b>		
0,25 mg Repaglinid	Repaglinid C <sub>max</sub> ↑ 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
<b>Gastrointestinale Wirkstoffe, einschließlich Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen gastrointestinale Funktionsstörungen</b>		
Cisaprid, Naloxegol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
20 mg Domperidon	Domperidon C <sub>max</sub> ↑ 2,7-fach, AUC ↑ 3,2-fach	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Aprepitant-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
<b>Immunsuppressiva</b>		

<b>Arzneimittel (p.o. Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse</b>	<b>Erwartete/mögliche Auswirkung auf den Wirkstoffspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)</b>	<b>Klinische Anmerkung (siehe vorstehende Angaben für zusätzliche Informationen sowie die Abschnitte 4.3 und 4.4)</b>
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 der Cyclosporin-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
0.03 mg/kg Tacrolimus i.v. q.d.	Tacrolimus i.v. Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
<b>Lipidmodifizierende Mittel</b>		
Lomitapid	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Lomitapid-Konzentration.	Kontraindiziert
40 mg Lovastatin	Lovastatin $C_{max}$ ↑ 14,5- → 20-fach, AUC ↑ >14,8 -> 20-fach Lovastatin-Säure $C_{max}$ ↑ 11.5-13-fach, AUC ↑ 15.4-20-fach	Kontraindiziert
40 mg Simvastatin	Simvastatin-Säure $C_{max}$ ↑ 17-fach, AUC ↑ 19-fach	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatin -Säure: $C_{max}$ ↔ to ↑ 2,5-fach, AUC ↑ 40 % to 3-fach	Nicht empfohlen
<b>Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)</b>		
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 to 3,4-fach, AUC ↑ 6,6 to 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	Aripiprazole $C_{max}$ ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Mit Vorsicht anwenden
0.5 mg Brotizolam	Brotizolam $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht

Arzneimittel (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)
		anwenden
10 mg Buspiron	Buspiron C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>max</sub> ↑ 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
<b>Respiratorisches System: Andere Präparate für das respiratorische System</b>		
200/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor p.o. b.i.d.	Ivacaftor C <sub>max</sub> ↑ 3,6-fach, AUC ↑ 4,3-fach Lumacaftor C <sub>max</sub> ↔, AUC ↔	Nicht empfohlen
Ivacaftor	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Ivacaftor-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
<b>Geschlechtshormone und Modulatoren des Genitalsystems; andere in der Gynäkologie eingesetzte Wirkstoffe</b>		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
<b>Urologika</b>		
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 Nierenoder Leberfunktion: Kontraindiziert

Arzneimittel (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)
		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 und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden

Arzneimittel (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)
5 mg Oxybutynin	Oxybutynin C <sub>max</sub> ↑ 2-fach, AUC ↑ 2-fach N-Desethyloxybutynin C <sub>max</sub> ↔, 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
<b>Verschiedene Wirkstoffe und andere Substanzen</b>		
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, voraussichtlich 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.

Arzneimittel (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)
Cinacalcet	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Cinacalcet-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Frauen im gebärfähigen Alter*

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol-Kapseln einnehmen, sollten sicherheitshalber Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Die wirksame Empfängnisverhütung sollte bis zum Eintreten der Menstruation nach Beendigung der Itraconazol-Therapie fortgesetzt werden.

##### *Schwangerschaft*

Während der Schwangerschaft darf Itraconazol nicht angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen, in denen der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko einer Schädigung des Fetus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

In tierexperimentellen Studien zeigte Itraconazol eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Anwendung von Itraconazol 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 chromosomale und multiple Missbildungen. Ein kausaler Zusammenhang mit Itraconazol wurde bisher nicht nachgewiesen werden.

Epidemiologische Daten hinsichtlich einer Itraconazol-Exposition während des ersten Schwangerschaftstrimesters – größtenteils von 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.

##### *Stillzeit*

Itraconazol wird nur in sehr geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte der zu erwartende Nutzen einer Behandlung mit Itraconazol gegen das potenzielle Risiko des Stillens sorgfältig abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte nicht gestillt 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen sollte die Möglichkeit von Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die in manchen Fällen auftreten können, berücksichtigt werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

<b>Nebenwirkungen</b>	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
<i>gelegentlich</i>	Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<i>selten</i>	Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>gelegentlich</i>	Hypersensitivität*
<i>selten</i>	Serumkrankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<i>selten</i>	Hypertriglyceridämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>selten</i>	Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie
<i>nicht bekannt</i>	Tremor
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>selten</i>	Sehstörungen (einschließlich Verschwommensehen und Diplopie)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
<i>selten</i>	vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	

selten	kongestive Herzinsuffizienz*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
selten	Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
gelegentlich	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen
selten	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
gelegentlich	anomale Leberfunktion
selten	schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang)*, Hyperbilirubinämie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
gelegentlich	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus
selten	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensitivität
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
selten	Pollakisurie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
gelegentlich	Menstruationsstörungen
selten	erektiler Dysfunktion

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
selten	Ödem
<b>Untersuchungen</b>	
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

**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 Unterhautzellgewebes:** Erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose

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

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

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Generalisiertes Ödem, Gesichtsoedem, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Schmerzen, Fatigue, Schüttelfrost

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

## Pädiatrische Population

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.

### **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 und Anzeichen

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

Itraconazol ist nicht dialysierbar.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate  
ATC-Code: J02AC02

Einige *Candida* Spezies sind gegenüber Itraconazol resistent, besonders weitverbreitet ist eine erhöhte Resistenz gegenüber *Candida krusei*, *Candida glabrata* und *Candida guilliermondii*. Itraconazol sollte für diese Spezies nur nach einer vorherigen Resistenz-Testung angewendet werden.

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Itraconazol die Ergosterol-Synthese in Pilzzellen reduziert. Ergosterol ist ein lebenswichtiger Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Eine Reduktion seiner Synthese hat letztendlich eine antimykotische Wirkung.

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Itraconazol das Wachstum eines breiten Spektrums humanpathogener Pilze in Konzentrationen, die für gewöhnlich in einer Konzentration von  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  liegen, hemmt. Diese schließen ein:

*Candida* spp. (inkl. *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* and *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., including *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii* und *Trichosporon* spp.

Itraconazol hemmt *in vitro* das Wachstum ebenfalls von: *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. und anderen Pilzen und Hefepilzen.

Der Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ist noch nicht geklärt.

Die Grenzwerte für die Empfindlichkeit für Itraconazole wurden bisher nur durch das Institut für Klinik- und Labor-Standards (CLSI) von *Candida* spp., für oberflächliche mykotische Infektionen (CLSI M27-A2), bestimmt. Die Grenzwerte für die Empfindlichkeit (CLS) sind: Sensibel  $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$ ; Sensibel, dosisabhängig  $0.25\text{-}0.5 \mu\text{g/ml}$  and resistent  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ . Anwendbare Grenzwerte für die Empfindlichkeit für fadenförmige Pilze wurden vom CLSI nicht etabliert.

Die MHK-Grenzwerte sind diejenigen des "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" für *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* and *A. terreus*: Sensibel  $\leq 1 \text{ mg/l}$ , Resistent  $> 2 \text{ mg/l}$ . Grenzwerte für die Empfindlichkeit für Itraconazol und *Candida* spp. wurden bisher nicht durch die EUCAST bestimmt.

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..

### **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.

## **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 x/Tag 0,5 µg/ml, nach 200 mg 1 x/Tag 1,1 µg/ml und nach 200 mg 2 x/Tag 2,0 µg/ml erreichen. Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol variiert im Allgemeinen zwischen 16 und 28 Stunden nach Einzelgabe und steigert sich auf 34 bis 42 Stunden bei wiederholter Gabe. Wird die Behandlung beendet, sinken die Plasmakonzentrationen von Itraconazol innerhalb von 7 bis 14 Tagen fast bis unter die Nachweisgrenze ab, dies in Abhängigkeit von Dosierung und Dauer der Behandlung. Die mittlere Itraconazol-Plasma-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 278 ml/Min. Aufgrund eines gesättigten hepatischen Metabolismus fällt die Itraconazol-Clearance bei höherer Dosierung.

### *Resorption*

Nach oraler Einnahme wird Itraconazol 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 Itraconazol-Kapseln ist bei Patienten mit erniedrigter Azidität des Magens beeinträchtigt, wie z. B. bei Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen (wie z. B. H<sub>2</sub> Rezeptorantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) oder bei Patienten mit Achlorhydrie verursacht durch bestimmte Erkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Resorption von Itraconazol kann bei Patienten durch Nüchtereinnahme gesteigert werden, wenn Itraconazol-Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, eingenommen werden. Als

Itraconazol-Kapseln als 200 mg Einzelgabe nüchtern mit einer nicht-diätetischen Cola nach Ranitidin-Vorbehandlung (einem H<sub>2</sub> Rezeptorantagonisten) eingenommen wurden, war die Itraconazol Resorption vergleichbar mit der Resorption bei der alleinigen Einnahme von Itraconazol-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 viermal höher. Die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind um einiges niedriger als im Plasma, aber die Wirksamkeit gegenüber Infektionen in der Zerebrospinalflüssigkeit konnte gezeigt werden.

#### *Biotransformation*

Itraconazol wird 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 invitro 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 Elimination 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 ( $37 \pm 17$  versus  $16 \pm 5$  Stunden) von Itraconazol beobachtet. Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC, war jedoch bei zirrhotischen Patienten und gesunden Probanden gleich. Für die Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit Leberzirrhose sind keine Daten verfügbar (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### *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

Studien zur akuten oralen Toxizität mit Itraconazol bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden weisen auf eine hohe Sicherheitsbreite hin (das 3- bis 16-Fache der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis [Maximum Recommended Human Dose, MRHD] in mg/m<sup>2</sup>).

Itraconazol ist bis zu 20 bzw. 80 mg/kg kein primäres Karzinogen bei Ratten oder Mäusen.

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<sup>2</sup>) 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 Ratten und Mäusen wurde festgestellt, dass Itraconazol in hohen Dosen einen dosisabhängigen Anstieg der Maternal-Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursacht. Bei jungen Hunden war nach Langzeitverabreichung von Itraconazol eine insgesamt niedrigere Knochenmineraldichte festzustellen (bis zu 20 mg/kg [2-fache MRHD in mg/m<sup>2</sup>] wurde keine Toxizität beobachtet), und bei Ratten wurden eine herabgesetzte Knochenplattenaktivität, eine Verdünnung der Zona compacta der großen Knochen und eine erhöhte Knochenbrüchigkeit beobachtet.

#### Reproduktionstoxikologie

Bei Ratten und Mäusen wurde festgestellt, dass Itraconazol in Dosen von 40, 80 und 160 mg/kg (0,5-, 1- und 4-fache MRHD in mg/m<sup>2</sup>) einen dosisabhängigen Anstieg der Maternal-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 (4-fache MRHD in mg/m<sup>2</sup>) keine teratogenen Auswirkungen festgestellt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Zucker-Stärke Pellets (Saccharose, Maisstärke), Hypromellose, Sorbitanstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Hartgelatinekapsel: Oberteil/Unterteil: Gelatine, Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen

Blister enthalten 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 oder 84 Hartkapseln in Folienstreifen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-26113

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.10.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.02.2010

#### **10. STAND DER INFORMATION**

04.2025

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig