

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Itraderm 100 mg-Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSEMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 195 mg Sucrose/Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche, rote, undurchsichtige Hartgelatine kapseln (Größe 0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Vulvovaginale Candidose,
- orale Candidose, Dermatomykosen (z.B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus) und Onychomykosen (durch Dermatophyten und Hefen verursacht), Pityriasis versicolor.
- lymphokutane Sporotrichose, Parakokzidioidomykose, Blastomykose (bei immunkompetenten Patienten) und Histoplasmose.
- Itraconazol kann zur Behandlung von Patienten angewendet werden, die an invasiver Aspergillose leiden.

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antimykotika sind zu beachten.

Itraderm wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierungsempfehlungen für Erwachsene:

- **Vulvovaginale Candidose:**
200 mg morgens und 200 mg abends für einen Tag oder 200 mg einmal täglich für 3 Tage.
- **Orale Candidose:**

100 mg einmal täglich über 2 Wochen.

(Bei manchen immunsupprimierten Patienten, z.B. neutropenischen, AIDS- oder Organtransplantations-Patienten, kann die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol reduziert sein. In solchen Fällen kann eine Dosisverdoppelung sinnvoll sein.)

- **Tinea corporis/Tinea cruris:**
200 mg einmal täglich über 1 Woche.
- **Tinea pedis/Tinea manus:**
100 mg einmal täglich über 4 Wochen.
- **Pityriasis versicolor:**
200 mg einmal täglich über 1 Woche.
- **Onychomykosen:**
 - Intervalltherapie:
Ein Behandlungszyklus besteht aus 2 Kapseln zweimal täglich (400 mg/Tag) über 1 Woche, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Wochen.

Bei Onychomykosen der Fußnägel werden insgesamt 3 Behandlungszyklen angewendet, bei Onychomykosen der Fingernägel werden 2 Behandlungszyklen empfohlen.
 - Kontinuierliche Behandlung:
2 Kapseln (200 mg/Tag) einmal täglich über 3 Monate.
Das Behandlungsergebnis wird sich auch nach Beendigung der Behandlung fortsetzen, wenn der Nagel nachwächst.
- **Lymphokutane Sporotrichose:**
100 - 200 mg einmal täglich (lokalisierte Läsionen) oder 200 mg zweimal täglich (großflächige Läsionen) über 3-6 Monate.
- **Parakokzidioidomykose:**
100 mg einmal täglich über 6 Monate.
Es liegen keine Daten bezüglich der Wirksamkeit von Itraderm-Kapseln in der angegebenen Dosierung zur Behandlung einer Paracoccidioides-Mykose bei AIDS-Patienten vor.
- **Blastomykose:**
100 mg einmal täglich über 6 Monate. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.
- **Histoplasmose:**
200 mg einmal täglich über 6 Monate. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.
- **Invasive Aspergillose:**
Die Behandlung beginnt mit einer Dosierung von 200 mg einmal täglich. Die Dosis kann bei invasiven oder stark disseminierten Formen auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden. Therapiedauer 2-5 Monate.

Die Dauer der Behandlung soll sich nach dem Behandlungserfolg richten.

Kinder und Jugendliche

Da zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Itraderm nur begrenzt klinische Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

Prophylaxe von Pilzinfektionen: Daten zur Wirksamkeit bei Kindern mit Neutropenie liegen nicht vor. Daten zur Sicherheit sind begrenzt und liegen für die orale Lösung bei einer Dosierung von 5 mg/kg täglich, aufgeteilt auf zwei Einnahmen, vor (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Verwendung von Itraconazol bei älteren Patienten zu empfehlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken. 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 Leberfunktion

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. Deshalb ist dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2, Spezielle Patientengruppe, Beeinträchtigung der Leberfunktion).

Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein und große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um eine optimale Resorption zu erreichen, ist Itraderm unmittelbar nach einer vollständigen Mahlzeit einzunehmen.

Die Kapsel muss im Ganzen geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide		

(z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)		
Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol		
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 Dosistitrationsphase 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	Dronedaron	Nisoldipin
Bepridil	Eplerenon	Chinidin
Disopyramid	Ivabradin	Ranolazin
Dofetilid	Lercanidipin	Sildenafil (pulmonale Hypertension)
	Finerenon	
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 beeinträchtigter Leberfunktion)
Dapoxetin	Fesoterodin (bei Patienten mit mittelstark oder stark beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion).	Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren).
Verschiedene Wirkstoffe und andere Substanzen		
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).	

- Itraderm soll 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).
- Itraderm darf 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).

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraderm einnehmen, müssen Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung treffen. Die zuverlässige Schwangerschaftsverhütung ist bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Beendigung der Therapie mit Itraderm fortzuführen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuz-Allergie

Zu Kreuz-Allergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen bisher keine Daten vor. Bei der Verschreibung von Itraderm an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Azole ist Vorsicht geboten.

Kardiale Wirkungen

In einer Studie zu Itraderm mit gesunden Probanden wurde eine vorübergehende asymptomatische Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction beobachtet, die sich vor der nächsten Infusion wieder normalisierte. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die orale Formulierung ist nicht bekannt.

Itraconazol hat nachweislich negativ inotrope Wirkung. Im Zusammenhang mit Itraderm wurden Fälle von kongestiver Herzinsuffizienz berichtet. Bei Verabreichung einer täglichen Gesamtdosis von 400 mg wurde häufiger spontan von Herzinsuffizienz berichtet als bei Verabreichung niedrigerer Tagesdosen. Dies deutet darauf hin, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit einer höheren täglichen Gesamtdosis Itraconazol möglicherweise steigt.

Itraderm darf bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder mit kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko deutlich überwiegt. Bei dieser individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung sind Faktoren wie die Schwere der Indikation, das Dosierschema (z.B. tägliche Gesamtdosis) und individuelle Risikofaktoren für kongestive Herzinsuffizienz zu berücksichtigen. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzkrankheiten, wie ischämische Herzkrankheit und Klappenerkrankungen, signifikante Lungenkrankheit wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung sowie Niereninsuffizienz und andere ödematöse Krankheiten. Die betreffenden Patienten müssen über die Zeichen und Symptome der kongestiven Herzinsuffizienz informiert, mit Vorsicht behandelt und unter der Behandlung auf die Zeichen und Symptome der kongestiven Herzinsuffizienz hin überwacht werden. Sollten derartige Zeichen und Symptome unter der Behandlung auftreten, ist Itraderm abzusetzen.

Die möglichen negativ inotropen Wirkungen von Kalziumkanalblockern können diejenigen von Itraconazol verstärken. Daneben kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Daher ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Itraconazol und Kalziumkanalblockern (siehe Abschnitt 4.5) aufgrund des erhöhten Risikos für CHF Vorsicht geboten.

Auswirkungen auf die Leber

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Itraderm kam es in sehr seltenen Fällen zu schwerer Hepatotoxizität, darunter in einigen Fällen zu akutem Leberversagen mit tödlichem Ausgang. Die meisten dieser Fälle betrafen Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, Patienten, die wegen systemischer Indikationen behandelt wurden, erhebliche Begleiterkrankungen aufwiesen und/oder andere hepatotoxische Arzneimittel einnahmen. Für einige Patienten bestanden keine offensichtlichen Risikofaktoren für Leberkrankheit. Einige der Fälle traten in den ersten Behandlungsmonaten auf, einige davon in der ersten Behandlungswoche. Für Patienten, die mit Itraderm behandelt werden, ist eine Überwachung der Leberfunktion zu erwägen. Die Patienten müssen angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über Zeichen und Symptome zu informieren, die auf Hepatitis hindeuten, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Bauchschmerzen oder Dunkelfärbung des Urins. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen und ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb ist dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden. Es wird empfohlen, Patienten mit Leberinsuffizienz während der Einnahme von Itraconazol sorgfältig zu überwachen. Bei der Entscheidung über einen Therapiebeginn mit anderen Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wird empfohlen, die

verlängerte Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol zu beachten, die in einer klinischen Studie mit oralen Einzeldosen von Itraconazol Kapseln bei Patienten mit Zirrhose beobachtet wurde.

Bei Patienten mit erhöhten oder auffälligen Leberenzymwerten oder aktiver Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen es mit anderen Arzneimitteln zu einer hepatotoxischen Reaktion gekommen ist, wird von einer Behandlung mit Itraderm 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 Magenazidität

Die Resorption von Itraconazol aus Itraderm wird durch eine verminderte Magenazidität beeinträchtigt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit säureneutralisierenden Mitteln (z.B. Aluminiumhydroxid) behandelt werden, dürfen diese Mittel frühestens 2 Stunden nach Einnahme von Itraderm verabreicht werden. Patienten mit Achlorhydrie, wie manche AIDS-Patienten, und Patienten, die Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion erhalten (z.B. H₂-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer), wird geraten, Itraderm zusammen mit einem kohlensäurehaltigen Getränk mit niedrigem pH-Wert einzunehmen. Die antifungale Aktivität sollte überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die vorliegenden klinischen Daten zur Anwendung von Itraderm bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt.

Die Anwendung von Itraderm bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten

Die vorliegenden klinischen Daten zur Anwendung von Itraderm bei älteren Patienten sind begrenzt. Itraderm darf bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Niereninsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein. Große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

Hörverluste

Es liegen Berichte zu vorübergehenden oder bleibenden Hörverlusten bei Patienten vor, die mit Itraconazol behandelt wurden. Einige dieser Berichte beschreiben die gleichzeitige Anwendung von Chinidin, die kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). In der Regel normalisiert sich das Gehör nach Absetzen der Behandlung wieder, bei einigen Patienten können die Hörverluste jedoch weiterhin bestehen bleiben.

Immunsupprimierte Patienten

Bei manchen immunsupprimierten Patienten (z.B. Patienten mit Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantation) kann die orale Bioverfügbarkeit von Itraderm beeinträchtigt sein.

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird Itraderm nicht zur Einleitung einer Behandlung von Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen systemischen Pilzinfektionen empfohlen.

Patienten mit AIDS

Bei Patienten mit AIDS, die wegen einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmose oder Kryptokokkose (meningeal und nicht-meningeal) behandelt wurden und für die das Risiko eines Rezidivs besteht, sollte der behandelnde Arzt die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie abwägen.

Neuropathie

Wenn eine auf Itraderm zurückführbare Neuropathie auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

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

Kreuz-Resistenz

Wenn bei systemischer Candidose der Verdacht auf das Vorliegen fluconazolresistenter *Candida*-Stämme besteht, darf nicht davon ausgegangen werden, dass diese auf Itraconazol ansprechen. Daher sollte die Sensitivität vor Beginn einer Therapie mit Itraconazol getestet 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 Tachy-arrhythmien 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, sind der Fachinformation des entsprechenden

Arzneimittels zu entnehmen. 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.

Austauschbarkeit

Es wird nicht empfohlen, Itraderm Hartkapseln und Itraconazol Lösung gegeneinander auszutauschen, da bei gleicher Dosierung die Arzneimittlexposition 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-Glycoprotein-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 angegeben. Die Aufzählung der Beispiele interagierender Arzneimittel in den folgenden Tabellen ist nicht vollständig. Deshalb muss die Fachinformation jedes Arzneimittels, welches zusammen mit Itraconazol angewendet werden soll, auf Informationen zu Biotransformation, Wechselwirkungen, 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, Ethylergometrin)	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
Anthelmintika; 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, AUC ↑ 6,2-fach Carabastin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ 3,1-fach	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatidin	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, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen von Irinotecan und seines aktiven Metaboliten.	Kontraindiziert
Venetoclax	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Venetoclax erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitutionsphase von Venetoclax. Ansonsten nicht empfohlen, es sei

		denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Siehe Venetoclax Fachinformation.
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab-Emtansin, Vincaalkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe, außer von Cabazitaxel und Regorafenib. Es wurde keine statistischsignifikante 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-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, Brentuximabvedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
1 mg/kg Busulfan q.6.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	Itraconazol kann die Paritaprevir-Konzentrationen erhöhen.	Kontraindiziert

Dasabuvir)		
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)		
Bepidil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenon, 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, Guanafacin, andere Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nefidipin, 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.: $C_{\max} \leftrightarrow$, AUC $\uparrow$ 3,3-fach Dexamethason p.o.: $C_{\max} \uparrow$ 69 %, AUC $\uparrow$ 3,7-fach	Mit Vorsicht anwenden
1 mg Fluticason INH b.i.d.	Fluticason INH Konzentration $\uparrow$	Mit Vorsicht anwenden
16 mg Methylprednisolon	Methylprednisolon p.o. $C_{\max} \uparrow$ 92 %, AUC $\uparrow$ 3,9-fach Methylprednisolon i.v. AUC $\uparrow$ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
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 $C_{\max} \uparrow$ 47 %, AUC $\uparrow$ 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 $C_{\max} \uparrow$ 2,7-fach, AUC $\uparrow$ 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 $\uparrow$	Mit Vorsicht anwenden
Lipidmodifizierende Mittel		

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- 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	Mit Vorsicht anwenden

	der Ivacaftor- Konzentration.	
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 und benigne	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen	Nicht empfohlen

Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	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 Itraderm. 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, Itraderm 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 Itraderm angewendet werden.

Nach Einnahme von Itraderm 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 Thrombozyten- aggregationshemmer	Dabigatran, Ticagrelor	Apixaban, Rivaroxaban	Cumarine, Cilostazol
Antikonvulsiva		Carbamazepin ^a	
Antidiabetika			Repaglinid, Saxagliptin
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 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-	Colchicin	Alitretinoin (orale Darreichungsform),

	oder Leberfunktionsstörung		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 Plasmakonzentration 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 darf Itraderm nicht angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen, in denen der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko einer Schädigung des Fötus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

In tierexperimentellen Untersuchungen hat Itraconazol Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Anwendung von Itraderm während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. Zu den Erfahrungen nach der Markteinführung zählten Berichte über Fälle von angeborenen Missbildungen. Diese betrafen Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des Herz-Kreislauf-Systems und der Augen sowie chromosomale und multiple Missbildungen. Ein Kausalzusammenhang mit Itraderm wurde nicht nachgewiesen.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Exposition gegenüber Itraderm während des ersten Schwangerschaftsdrittels – meistens bei Patientinnen, die eine kurzfristige Behandlung wegen vulvovaginaler Candidose erhielten – zeigten im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe kein erhöhtes Missbildungsrisiko. In einem Ratten-Modell wurde gezeigt, dass Itraconazol die Plazentaschranke passiert.

Frauen im gebärfähigem Alter

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

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Itraderm darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Im Hinblick auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ist das Risiko für Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverluste zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.8), die in manchen Fällen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Itraderm am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder anhand von Spontanberichten identifiziert wurden, waren Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwere allergische Reaktionen, Herzversagen/kongestive Herzinsuffizienz/Lungenödem, Pankreatitis, schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang) und schwere Hautreaktionen. Hinsichtlich Häufigkeiten und anderer beobachteter Nebenwirkungen siehe den Unterabschnitt Tabellarische Liste der Nebenwirkungen. Für zusätzliche Informationen zu anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Tabellarische 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit 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	Überempfindlichkeit*
Selten	Anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Selten	Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie

Augenerkrankungen	
<i>Selten</i>	Sehstörungen (einschließlich Verschwommensehen und Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Selten</i>	Vorübergehender oder permanenter Hörverlust*, Tinnitus
Herzerkrankungen	
<i>Selten</i>	Kongestive Herzinsuffizienz*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Selten</i>	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen, Übelkeit
<i>Gelegentlich</i>	Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz
<i>Selten</i>	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	anomale Leberfunktion
<i>Selten</i>	schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang)*, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
<i>Gelegentlich</i>	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus
<i>Selten</i>	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Selten</i>	Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Gelegentlich</i>	Menstruationsstörungen
<i>Selten</i>	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Selten</i>	Ödeme
Untersuchungen	
<i>Selten</i>	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 Liquid und Itraconazol Injektionslösung 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 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

Kinder und Jugendliche:

Itraconazol 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 wenigstens 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 Natur 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 einer Itraconazol-haltigen 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 wenigstens eine Dosis einer Itraconazol-haltigen Lösung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen oder zur Behandlung oraler Candidosen oder systemischer Pilzinfektionen und lieferten die Sicherheitsdaten.

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien, waren die sehr häufig berichteten Nebenwirkungen Erbrechen (36,0%), Fieber (30,8%), Diarrhö (28,4%),

Schleimhautentzündung (23,2%), Hautausschlag (22,8%), Bauchschmerzen (17,2%), Übelkeit (15,6%), Hypertonus (14,0%) und Husten (11,2%). Die Natur der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen stimmen die unerwünschten Ereignisse, über die bei einer Überdosierung berichtet wurden, 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, Triazole und Tetrazol-Derivate.

ATC-Code: J02AC02

Allgemeine Eigenschaften

Itraconazol ist eine synthetisch hergestellte Triazolverbindung mit fungizider Wirkung gegen Dermatophyten, Hefen, *Aspergillus* spp. und andere pathogene Pilze.

Wirkmechanismus

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

Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

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

- Überexpression von ERG11, dem Gen, das für die 14-alpha-Demethylase (das Zielenzym) kodiert
- Punktmutationen in ERG11, die zu einer verminderten Affinität der 14-alpha-Demethylase zu Itraconazol führen
- Arzneimittel-Transporter-Überexpression, die zu einem erhöhten Efflux von Itraconazol aus den Pilzzellen führt (d. h. Entfernung von Itraconazol von seinem Zielort)
- Kreuzresistenzen. Innerhalb der Candida-Arten wurden zwischen verschiedenen Mitgliedern der Arzneimittelklasse der Azole Kreuzresistenzen beobachtet, wobei eine Resistenz gegen ein Mitglied der Klasse nicht unbedingt eine Resistenz gegen andere Azole nach sich zieht.

Grenzwerte

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

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

Es gibt zurzeit keine ausreichenden Belege, um klinische Grenzwerte für *Candida glabrata*³, *C. krusei*³, *C. guilliermondii*³, *Cryptococcus neoformans* und nicht-artbezogene Grenzwerte für *Candida* festzulegen.

Es gibt zurzeit keine ausreichenden Belege, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus niger*^{4,5} und nicht-artbezogene Grenzwerte für *Aspergillus* spp.⁵ festzulegen.

¹ Es wird empfohlen, die Azol-Talkonzentrationen bei Patienten, die aufgrund einer Pilzinfektion behandelt werden, zu überwachen.

² Der Bereich der technischen Unsicherheit (*Area of technical uncertainty*, ATU) 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.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann örtlich und im Verlauf der Zeit für selektierte Spezies variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Die In-vitro-Empfindlichkeit der Pilze gegen Itraconazol hängt von der Inokulationsmenge, der Inkubationstemperatur und der Wachstumsphase der Pilze ab sowie vom eingesetzten Kulturmedium. Aus diesem Grund kann die minimale Hemmstoffkonzentration von Itraconazol weit divergieren. Die Empfindlichkeiten in der Tabelle unten basieren auf einer $MHK_{90} < 1$ mg Itraconazol/l. Es besteht keine Korrelation zwischen In-vitro-Empfindlichkeit und klinischer Wirksamkeit.

Üblicherweise empfindliche Spezies

*Aspergillus spp.*²

*Blastomyces dermatitidis*¹

Candida Albicans

Candida parapsilosis

Cladosporium spp.

*Coccidioides immitis*¹

Cryptococcus neoformans

Epidermophyton floccosum

*Fonsecaea spp.*¹

Geotrichum spp.

Histoplasma spp. (einschließlich *H. capsulatum*)

Malassezia (früher *Pityrosporum*) *spp.*

Microsporum spp.

*Paracoccidioides brasiliensis*¹

*Penicillium marneffei*¹

Pseudallescheria boydii

Sporothrix schenckii

Trichophyton spp.

Trichosporon spp.

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen könnten

*Candida glabrata*³

Candida krusei

*Candida tropicalis*³

Von Natur aus resistente Spezies

Absidia spp.

Fusarium spp.

Mucor spp.

Rhizomucor spp.

Rhizopus spp.

Scedosporium proliferans

Scopulariopsis spp.

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

² Über Itraconazol-resistente Stämme von *Aspergillus fumigatus* wurde berichtet.

³ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit.

Kinder und Jugendliche

Die Verträglichkeit und Sicherheit von Itraconazol wurde mit einer Lösung zum Einnehmen zur Prophylaxe von Pilzinfektionen an 103 neutropenischen pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 14 Jahren (median 5 Jahre) in einer offenen unkontrollierten Phase-III-Studie untersucht. Die meisten Patienten (78%) waren wegen hämatologischer Malignitäten einer allogenen Knochenmark-Transplantation unterzogen worden. Alle Patienten erhielten 5 mg/kg Itraconazol pro Tag als einfache oder geteilte Dosis in Form der Lösung zum Einnehmen. Aufgrund des Studiendesigns konnte bezüglich der Wirksamkeit keine formale Schlussfolgerung abgeleitet werden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, bei denen ein definitiver oder möglicher Zusammenhang mit Itraconazol gesehen wurde, waren Übelkeit, anomale Leberfunktion und Bauchschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die maximalen Itraconazol-Plasmaspiegel werden innerhalb von 2-5 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. In Konsequenz einer nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei Mehrfachgabe. Im Allgemeinen werden Steady-state-Konzentrationen innerhalb von rund 15 Tagen erreicht, wobei die $C_{\max}$ -Werte nach 100 mg 1x/Tag 0,5 µg/ml, nach 200 mg 1x/Tag 1,1 µg/ml und nach 200 mg 2x/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 schnell resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen des unveränderten Wirkstoffes werden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach Einnahme einer Kapsel erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol beträgt ungefähr 55%. Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn die Kapseln direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Resorption von Itraconazol 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 Nüchterneinnahme 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_2 -Rezeptorantagonisten) eingenommen wurden, war die Itraconazol Resorption vergleichbar mit der Resorption bei der alleinigen Einnahme von Itraconazol Kapseln (siehe Abschnitt 4.5).

Die Itraconazol Exposition ist bei der Kapselformulierung niedriger als bei der oralen Lösung, wenn die gleiche Dosierung des Arzneistoffes gegeben wird (siehe Abschnitt 4.4).

Verteilung

Der Großteil von Itraconazol wird an Plasmaproteine gebunden (99,8%) mit Albumin als Hauptbindungsprotein (99,6% für den Hydroxymetaboliten). Es hat zudem eine ausgeprägte Affinität zu Lipiden. Itraconazol liegt nur zu 0,2% als freie Substanz im Plasma vor. Itraconazol hat ein großes scheinbares Verteilungsvolumen (> 700 l), was eine extensive Gewebeverteilung vermuten lässt.

Die gefundenen Konzentrationen in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln waren zwei- bis dreimal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen und die Aufnahme in keratinöses Gewebe, besonders in 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 Haupt-Metabolit ist Hydroxy-Itraconazol, welcher in-vitro eine vergleichbare antimykotische Aktivität wie Itraconazol besitzt. Die Talplasmakonzentrationen des Metaboliten sind ungefähr zweimal höher als die von Itraconazol.

Elimination

Itraconazol wird hauptsächlich als inaktive Metaboliten über den Urin (35%) und mit den Fäzes (54%) innerhalb einer Woche nach Gabe einer Dosis der oralen itraconazolhaltigen Lösung ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Itraconazol und dem aktiven Metaboliten Hydroxy-Itraconazol beträgt weniger als 1% einer intravenösen Dosis. Bezogen auf eine orale, radioaktiv markierte Dosis variiert die fäkale Ausscheidung der unveränderten Substanz zwischen 3 und 18% der Dosis.

Da die Rückverteilung von Itraconazol aus keratinösem Gewebe vernachlässigbar zu sein scheint, geht die Elimination von Itraconazol aus diesen Geweben mit der epidermalen Regeneration einher. Im Gegensatz zum Plasma bleibt die Konzentration in der Haut für 2 bis 4 Wochen nach Beendigung einer 4-wöchigen Behandlung und im Keratin des Nagels, in dem Itraconazol frühestens 1 Woche nach Behandlungsbeginn nachgewiesen werden kann, für mindestens 6 Monate nach Ende einer 3-montigen Behandlungszeit bestehen.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie wurde an 6 gesunden Probanden und 12 zirrhotischen Patienten durchgeführt, in der eine 100-mg-Einzeldosis Itraconazol in Form einer Kapsel gegeben wurde. Bei den zirrhotischen Patienten wurde im Vergleich zu den gesunden Probanden eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren $C_{\max}$ (47 %) und ein zweifacher Anstieg der Eliminationshalbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol beobachtet. Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC, war jedoch bei zirrhotischen Patienten und gesunden Probanden gleich. Daten zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei zirrhotischen Patienten liegen nicht vor (siehe 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 ml/min x 1,73 m² war die Exposition, gemessen an der AUC, im Vergleich zu Patienten mit normalen Parametern geringfügig reduziert. Diese Studie zeigte keinen signifikanten Effekt der Hämodialyse oder der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse auf die Pharmakokinetik von Itraconazol (T_{max}, C_{max} und AUC_{0-8h}). Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven zeigten in allen drei Gruppen eine große interindividuelle Variabilität.

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

Es sind keine Daten bezüglich einer Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar. Eine Dialyse hat keine Auswirkung auf die Halbwertszeit oder die Clearance von Itraconazol oder Hydroxy-Itraconazol (siehe Abschnitt 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, oraler Lösung und intravenöser Formulierung durchgeführt. Die individuelle Dosierung der Kapsel und der oralen Lösung variiert zwischen 1,5 und 12,5 mg/kg KG/Tag, einmal oder zweimal täglich angewendet. Die intravenöse Formulierung wurde entweder als 2,5 mg/kg KG Einzelinfusion oder als 2,5 mg/kg KG-Infusion, einmal oder zweimal täglich angewendet.

Bei gleicher täglicher Dosis waren bei zweimal täglicher Dosierung verglichen mit einmal täglicher Dosierung die Spitzen- und Talkonzentrationen mit denen der Erwachsenen bei einmal täglicher Dosierung vergleichbar. Es wurde keine signifikante Altersabhängigkeit für die Itraconazol AUC sowie die gesamte Körperclearance beobachtet, wohingegen schwache Assoziation zwischen Alter und Itraconazol Verteilungsvolumen, C_{max} und terminale Eliminationsrate bemerkt wurden. Die apparente Itraconazol Clearance und das Verteilungsvolumen scheinen vom Körpergewicht abhängig zu sein.

An neutropenischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren wurden zwei pharmakokinetische Studien, in denen 5 mg/kg Itraconazol als Lösung zum Einnehmen einmal oder zweimal täglich verabreicht wurde, durchgeführt. Die Itraconazol-Exposition war bei älteren Kindern und Jugendlichen (6 bis 14 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Kindern etwas höher. Bei allen Kindern und Jugendlichen wurden effektive Itraconazol-Plasmakonzentrationen innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht und während der Behandlung aufrechterhalten.

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/m²/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/m²/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/m²/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 mononukleären 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 Macroglossie. 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 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 MRHD 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 (Sucrose, Maisstärke)

Hypromellose (E 464)

Sorbitanstearat (E 491)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Kapsel Ober-/Unterteil:

Gelatine

Rotes Eisen-oxid (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

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen

Blisterstreifen mit 4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60, 84, 100, 140, 150, 280, 300 Kapseln.

Es werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm GmbH

Kleeblattgasse 4/13

1010 Wien

E-Mail: office@dermapharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26367

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.04.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.10.2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.