

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mytra 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Itraconazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel. Größe 1

Blaue undurchsichtige Hartkapseln mit dem schwarzen Aufdruck *i-50*

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mytra 50 mg Hartkapseln sind, wenn eine topische Behandlung nicht wirksam oder nicht geeignet ist, zur Behandlung folgender oberflächlicher Pilzinfektionen angezeigt:

- Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus und Tinea unguium).
- Pityriasis versicolor.

Die offiziellen Richtlinien zur Anwendung von Antimykotika müssen Berücksichtigung finden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mytra 50 mg Hartkapseln sind zum Einnehmen und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

In der Behandlung in den oben genannten Indikationen hat eine 50 mg Hartkapsel Mytra ähnliche therapeutische Effekte wie eine 100 mg Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für Mytra entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Dosierungsempfehlungen für Mytra 50 mg Hartkapseln bei Erwachsenen für die jeweilige Indikation lauten wie folgt:

Oberflächliche Mykosen (von Haut, Schleimhaut, Augen)		
Anwendungsgebiet	Dosierung Mytra 50 mg Hartkapsel	Behandlungsdauer
Pityriasis versicolor	2 Hartkapseln einmal täglich	7 Tage
Tinea corporis, Tinea cruris	1 Hartkapsel einmal täglich oder	2 Wochen
	2 Hartkapseln einmal täglich	7 Tage

Dermatomykose der Handflächen und Fußsohlen (Tinea manus, Tinea pedis)	1 Hartkapsel einmal täglich oder 2 Hartkapseln zweimal täglich	4 Wochen 7 Tage
Dermatomykose der Nägel (Tinea unguium)	Kontinuierliche Behandlung 2 Hartkapseln einmal täglich	12 Wochen
Bei einigen immunsupprimierten Patienten, z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach einer Organtransplantation, kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol verringert sein. Eine Verdoppelung der Dosis ist eventuell angezeigt.		

Ein alternatives Dosierungsschema bei Dermatomykose der Nägel (Onychomykose) ist die gepulste Therapie:

Eine Pulstherapie besteht aus der Verabreichung von zwei Hartkapseln zweimal täglich (zweimal 100 mg pro Tag) über eine Woche.

Anwendungsgebiet	Dosis	Anmerkungen
Onychomykose – Fingernägel	2 Pulstherapien	Pulstherapien sind durch ein 3-wöchiges wirkstofffreies Intervall getrennt
Onychomykose – Zehennägel	3 Pulstherapien	

Das klinische Ansprechen wird mit dem Wachstum der Nägel, nach Absetzen der Behandlung, deutlich.

Eine Pulstherapie dauert 7 Tage, mit einem 3-wöchigen wirkstofffreien Intervall zwischen aufeinander folgenden Pulsen.

Lokalisation der Onychomykose-Infektion	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8	Woche 9
Onychomykose – nur Fingernägel	Zyklus 1	Ohne Itraconazol-Behandlung			Zyklus 2				
Onychomykose - Zehennägel mit oder ohne Beteiligung der Fingernägel	Zyklus 1	Ohne Itraconazol-Behandlung			Zyklus 2	Ohne Itraconazol-Behandlung			Zyklus 3

Bei Hautinfektionen werden optimale klinische und mykologische Effekte nach 1 bis 4 Wochen nach Ende der Behandlung erreicht, und bei Nagelinfektionen, 6 bis 9 Monate nach dem Ende der Behandlung.

Der Grund dafür liegt in der langsameren Elimination von Itraconazol aus der Haut, den Nägeln und den Schleimhäuten als aus dem Plasma.

Kinder und Jugendliche

Klinische Daten für die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Kindern und Jugendlichen sind limitiert.

Die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, außer es wird bestimmt, dass der potentielle Nutzen das Risiko übertrifft. Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“. Wenn eine Behandlung von Kindern unter 6 Jahren erforderlich ist, sind Hartkapseln keine geeignete Darreichungsform, und es sollten andere orale Darreichungsformen von Itraconazol in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten

Klinische Daten für die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei älteren Patienten sind limitiert. Die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei älteren Patienten wird nur empfohlen, wenn bestimmt wird, dass der potentielle Nutzen das Risiko übertrifft. Generell wird empfohlen die Dosis für ältere Patienten anzupassen, besonders im Hinblick auf die höhere Frequenz von erniedrigter Leber-, Nieren-, oder Herzfunktion, und von Begleiterkrankungen oder anderer medikamentöser Behandlung.

Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Klinische Daten für die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind limitiert.

Die Exposition von Itraconazol kann bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger sein. Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss mit Vorsicht erfolgen, eine Dosisanpassung muss gegebenenfalls erwogen werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Klinische Daten für die Anwendung von Itraconazol Kapseln bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind limitiert.

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften – spezielle Patientengruppen, Leberinsuffizienz).

4.3 Gegenanzeigen

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

- Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit einer Anzahl von CYP3A4 Substraten ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). :
 - Erhöhte Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels, verursacht durch die gleichzeitige Einnahme von Itraconazol, können sowohl die therapeutischen Effekte wie auch die Nebenwirkungen soweit verlängern, dass potentiell gefährliche Situationen eintreten können. Zum Beispiel können erhöhte Wirkstoffkonzentrationen im Plasma die Verlängerung des QT-Intervalls, und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsade de pointes, eine möglicherweise lebensbedrohende Herzrhythmusstörung, zur Folge haben.
 - Spezielle Beispiele sind im Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ angeführt. Diese beinhalten:

Analgetika; Anästhetika
Mutterkornalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung
Isavuconazol
Anthelminthika; Antiprotozoika
Halofantrin

Antihistaminika zur systemischen Anwendung
Astemizol Mizolastin Terfenadin
Antineoplastische Wirkstoffe
Irinotecan
Antithrombotische Wirkstoffe
Dabigatran Ticagrelor
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)
Kardiovaskuläres 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 Hypertonie)
Gastrointestinale Arzneimittel, einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Brechreiz; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen funktionelle gastrointestinale Störungen
Cisaprid Domperidon Naloxegol
Lipidmodifizierende Wirkstoffe
Lovastatin Lomitapid Simvastatin
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)
Lurasidon Pimozid Sertindol Midazolam (oral) Quetiapin Triazolam
Urologika
Avanafil Darifenacin Solifenacin (bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Leber) Dapoxetin Fesoterodin (bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder der Leber) Vardenafil (bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind)

Sonstige Arzneimittel und andere Substanzen
Colchicin (bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsbeeinträchtigung oder Beeinträchtigung Leber)
Eliglustat (bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer (PM), intermediäre CYP2D6-Metabolisierer (IMs) oder extensive Metabolisierer (EMs) sind und einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor einnehmen)

- Itraconazol darf Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerer Infektionen nicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Itraconazol darf während der Schwangerschaft (außer in lebensbedrohlichen Fällen) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für die Behandlung der in 4.1 angeführten Indikationen hat eine 50 mg-Hartkapsel Mytra ähnliche therapeutische Effekte wie eine 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für Mytra entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis für herkömmliche Itraconazol-Hartkapseln.

Kreuzallergie

Es liegen keine Informationen bezüglich 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 mit gesunden Probanden führte die intravenöse Anwendung von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Einschränkung der linksventrikulären Auswurfraction. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse für orale Itraconazol-Darreichungsformen ist nicht bekannt.

Itraconazol hat einen negativ inotropen Effekt und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol in Verbindung gebracht. Unter den spontanen Berichten befanden sich häufiger Berichte von Herzinsuffizienz bei einer Gesamtdosis von 400 mg der herkömmlichen Itraconazol Kapseln täglich als bei niedrigeren Gesamttagesdosierung, was darauf hindeutet, dass das Risiko für Herzinsuffizienz mit der Tagesgesamtdosis Itraconazol zunehmen könnte.

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit Itraconazol behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema und -dauer (z. B. tägliche Gesamtdosis) und die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie ischämische Herzkrankheit und Herzklappenerkrankung, schwere Lungenerkrankungen, wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung sowie Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Diese Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten vorsichtig therapiert und sie sollten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung

mit Itraconazol abgebrochen werden.

Kalziumkanalblocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Außerdem kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Daher sollte aufgrund des erhöhten Risikos für eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Itraconazol gleichzeitig mit Kalziumkanalblockern verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkung auf die Leber

Nach Einnahme von Itraconazol sind sehr seltene Fälle von schwerer Hepatotoxizität einschließlich akutem Leberversagen mit letalem Ausgang aufgetreten. In den meisten Fällen von schwerer Hepatotoxizität hatten die betroffenen Patienten eine vorbestehende Lebererkrankung, wurden in systemischen Indikationen behandelt, hatten andere wesentliche Beeinträchtigungen der Gesundheit und/oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Einige Patienten wiesen keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige der Fälle wurden während des ersten Behandlungsmonats beobachtet, manche davon bereits in der ersten Woche der Behandlung. Bei Patienten, die mit Itraconazol behandelt wurden, ist eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen. Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich Anzeichen und Symptome einer vermuteten Hepatitis wie Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Erschöpfung, Bauchschmerzen oder dunkel gefärbter Urin mitzuteilen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung umgehend abgesetzt und eine Leberfunktionsprüfung durchgeführt werden.

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Die Anwendung des Arzneimittels sollte bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen. Es wird empfohlen, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die Itraconazol einnehmen, sorgfältig zu überwachen. Es wird empfohlen, bei der Entscheidung, ob eine Therapie mit anderen durch CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln begonnen werden soll, die verlängerte Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol, die in der klinischen Studie zur oralen Einzelgabe von Itraconazol-Kapseln bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet worden war, zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit erhöhten oder anormalen Leberenzymwerten, bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen eine hepatotoxische Lebererkrankung nach Anwendung anderer Arzneimittel aufgetreten ist, wird von der Behandlung mit Mytra 50 mg Hartkapseln dringend abgeraten, außer es liegt eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Situation vor, in der der erwartete Nutzen das Risiko übersteigt. Bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen oder bei Patienten, bei denen nach Anwendung anderer Arzneimittel eine Lebertoxizität auftrat, wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Reduzierte Azidität des Magens

In vitro-Dissolutionsstudien haben gezeigt, dass für die Itraconazol-Wirkstofffreisetzung aus Mytra 50 mg Hartkapseln keine saure Umgebung notwendig ist und dass die Dissolution minimal ist, bis der pH-Wert 6 erreicht oder darüber liegt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern kann die systemische Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Der Anstieg ist gering im Vergleich zu den Schwankungen der Exposition, die für Produkte mit herkömmlichem Itraconazol berichtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Itraconazol bei Kindern liegen nur unzureichende Daten vor. Itraconazol sollten deshalb bei Kindern nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Itraconazol Hartkapseln bei älteren Patienten vor. Es ist angeraten, die Itraconazol Hartkapseln bei diesen Patienten nur anzuwenden, wenn festgestellt wurde, dass der mögliche Nutzen das potentielle Risiko übersteigt. Allgemein wird bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten empfohlen, die erhöhte Häufigkeit für Beeinträchtigungen der Leber-, der Nieren- oder der Herzfunktion und Begleiterkrankungen oder die Behandlung mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Die Itraconazol Exposition kann bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger sein. Bei der Verabreichung dieses Arzneimittels ist in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung könnte in Betracht gezogen werden.

Hörverlust

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

Immunsupprimierte Patienten

Bei bestimmten immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach einer Organtransplantation) kann die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Itraconazol herabgesetzt sein.

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

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

Patienten mit AIDS

Bei AIDS-Patienten, die aufgrund einer Pilzinfektion behandelt wurden und die rezidivgefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Neuropathie

Falls das Auftreten einer Neuropathie auf Itraconazol zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wechselwirkungspotenzial

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel zusammen mit Itraconazol kann zu Veränderungen der Wirksamkeit von Itraconazol und/oder der Begleitmedikation, zu lebensbedrohlichen Wirkungen und/oder zum plötzlichen Tod führen.

Die Behandlung mit Itraconazol sollte erst 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital und Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]) eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt, um den Einfluss von Prokinetika oder Arzneimitteln, die die Azidität des Magens beeinflussen, auf die Resorptionseigenschaften von Mytra 50 mg Hartkapseln zu quantifizieren. Sollte der Kliniker Grund haben, eine schlechte oder veränderte Resorption zu vermuten, könnte *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) dazu dienen, die Resorption zu verifizieren und die klinische Wirksamkeit zu optimieren.

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Andere Arzneimittel, die dem gleichen Stoffwechselweg unterliegen oder die Enzymaktivität von CYP3A4 verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. Gleichmaßen kann Itraconazol die Pharmakokinetik anderer Substanzen, die diesem Stoffwechselweg unterliegen, verändern. Itraconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor und ein Inhibitor des P-Glycoproteins. Bei Anwendung einer Begleitmedikation ist hinsichtlich des Stoffwechselwegs und einer möglicherweise notwendigen Dosisanpassung dieses Arzneimittels die entsprechende Fachinformation heranzuziehen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol verringern können

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit potenten CYP3A4-Induktoren kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol so stark vermindern, dass es zu einer deutlichen Verringerung der Wirksamkeit kommen kann. Hierzu gehören zum Beispiel:

- Antibiotika: 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 Arzneimittel: Efavirenz, Nevirapin.
- *Hypericum perforatum* (Johanniskraut).

Daher wird die Anwendung potenter CYP3A4-Enzym-Induktoren zusammen mit Itraconazol nicht empfohlen. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 2 Wochen vor und während der Itraconazol-Behandlung nicht anzuwenden, außer der Nutzen überwiegt das Risiko einer möglicherweise verringerten Itraconazol-Wirkung. Bei gleichzeitiger Anwendung wird empfohlen, die antimykotische Aktivität zu überwachen und die Itraconazol-Dosierung je nach Bedarf zu erhöhen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöhen können

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erhöhen. Hierzu gehören zum Beispiel:

- Antibiotika: Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin
- Antivirale Arzneimittel: Ritonavir-geboostetes Darunavir, Ritonavir-geboostetes 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“)

Es wird empfohlen, dass diese Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol-Hartkapseln mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, Patienten, die Itraconazol gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren einnehmen müssen, engmaschig auf Anzeichen oder Symptome verstärkter oder verlängerter pharmakologischer Wirkungen von Itraconazol zu überwachen und die Itraconazol-Dosis je nach Bedarf zu verringern. Es wird empfohlen, bei Bedarf die Itraconazol-Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol mit Protonenpumpenhemmern kann die systemische Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können
Itraconazol und sein Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol können die Stoffwechselung von Wirkstoffen, die über CYP3A4 abgebaut werden, und den Wirkstofftransport mittels P-Glycoprotein hemmen. Dies kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe und/oder ihrer aktiven Metaboliten führen, wenn sie zusammen mit Itraconazol verabreicht werden. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen können sowohl die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärken oder verlängern. Über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, können zusammen mit Itraconazol kontraindiziert sein, da die Kombination zu ventrikulären Tachyarrhythmien, einschließlich dem Auftreten von Torsade de pointes, einer potentiell tödlichen Arrhythmie, führen kann. Nach Behandlungsende fallen die Itraconazol-Plasmakonzentrationen je nach Dosierung und Behandlungsdauer innerhalb von 7 bis 14 Tagen nahezu bis zur Nachweisgrenze ab. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Patienten, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann der Rückgang der Plasmakonzentrationen langsamer erfolgen. Das ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn eine Therapie mit Arzneimitteln eingeleitet wird, deren Metabolisierung durch Itraconazol beeinflusst wird.

Arzneimittel, die mit Itraconazol interagieren, werden wie folgt eingeteilt:

- „Kontraindiziert“: Dieses Arzneimittel darf unter keinen Umständen gleichzeitig mit und bis zu 2 Wochen nach der Itraconazol-Behandlung verabreicht werden.
- „Nicht empfohlen“: Es wird empfohlen, die Anwendung des Arzneimittels während und bis zu 2 Wochen nach Ende der Itraconazol-Behandlung zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die möglicherweise erhöhten Risiken von Nebenwirkungen. Falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen und Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen sowie je nach Bedarf eine Dosisreduzierung oder -unterbrechung. Gegebenenfalls sollten die Plasmakonzentrationen bestimmt werden.
- „Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten“: Bei gleichzeitiger Anwendung des Arzneimittels mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Während der Co-Medikation wird eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen sowie je nach Bedarf eine Dosisreduktion. Gegebenenfalls sollten die Plasmakonzentrationen bestimmt werden.

Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können, aufgelistet nach Arzneimittelklassen und Hinweisen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung mit Itraconazol:

Tabelle 1: Beispiele für Wechselwirkungen von Arzneimitteln. Die in dieser Tabelle aufgeführten Arzneimittel basieren entweder auf Fallberichten oder Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Itraconazol oder auf potenziellen

Wechselwirkungen auf der Grundlage des Wechselwirkungsmechanismus.

Arzneimittel (<i>Per Orale</i> [PO] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf Itraconazol-Spiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel		
Isoniazid	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Isoniazid die Konzentrationen von Itraconazol verringert.	Nicht empfohlen
Rifampicin PO 600 mg OD	Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Rifabutin PO 300 mg OD	Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Ciprofloxacin PO 500 mg BID	Itraconazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Erythromycin 1 g	Itraconazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Clarithromycin PO 500 mg BID	Itraconazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antiepileptika		
Carbamazepin, Phenobarbital	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentrationen von Itraconazol verringern.	Nicht empfohlen
Phenytoin PO 300 mg OD	Itraconazol ↓ Hydroxy-Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Antineoplastische Wirkstoffe		
Idelalisib	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Idelalisib die Konzentrationen von Itraconazol erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist zu erwarten, dass diese Arzneimittel die Konzentrationen von Itraconazol erhöhen.	Kontraindiziert
Efavirenz 600 mg	Itraconazol ↓ Hydroxy-Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Nevirapin PO 200 mg OD	Itraconazol ↓	Nicht empfohlen

Arzneimittel (<i>Per Orale</i> [PO] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf Itraconazol-Spiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Cobicistat, Darunavir (geboostet), Elvitegravir (Ritonavir-geboostet), Fosamprenavir (Ritonavir-geboostet), Ritonavir, Saquinavir (Ritonavir-geboostet)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist zu erwarten, dass diese Arzneimittel die Konzentrationen von Itraconazol erhöhen.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Indinavir PO 800 mg TID	Itraconazol-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Kalziumkanalblocker		
Diltiazem	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Diltiazem die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Respiratorisches System: Andere Produkte für das respiratorische System		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
Gastrointestinale Arzneimittel		
Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol).	Itraconazol-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Sonstiges		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Johanniskraut die Konzentration von Itraconazol verringert.	Nicht empfohlen

Tabelle 2: Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol beeinflusst werden können, dargestellt nach Arzneimittelklassen. Die in dieser Tabelle aufgeführten Arzneimittel basieren entweder auf Fallberichten oder Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit konventionellem Itraconazol oder auf potenziellen Wechselwirkungen auf der Grundlage des Wechselwirkungsmechanismus.

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Analgetika; Anästhetika		

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Mutterkornalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Eletriptan, Fentanyl	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Alfentanil, Buprenorphin (i.v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Oxycodon PO 10 mg	Oxycodon PO: ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Isavuconazol erhöht.	Kontraindiziert
Bedaquilin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Bedaquilin erhöht.	Nicht empfohlen
Rifabutin PO 300 mg OD	Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß unbekannt)	Nicht empfohlen
Clarithromycin PO 500 mg BID	Clarithromycin-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Delamanid	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Delamanid erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antiepileptika		
Carbamazepin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Carbamazepin erhöht.	Nicht empfohlen
Entzündungshemmende und antirheumatische Arzneimittel		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam ↓	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Halofantrin erhöht.	Kontraindiziert
Artemether-Lumefantrin, Praziquantel	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Chinin 300 mg	Chinin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Ebastin 20 mg	Ebastin ↑ Carabastin $C_{\max}$ ↔, AUC ↑	Nicht empfohlen

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Bilastin, Rupatadin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antineoplastische Wirkstoffe		
Irinotecan	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten erhöht.	Kontraindiziert
Venetoclax	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Venetoclax erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie während der Einleitungs- und Titrationsphase von Venetoclax. In anderen Fällen wird es nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von Venetoclax.

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab-Emtansin, Vinca-Alkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht, außer bei Cabazitaxel und Regorafenib. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung der Cabazitaxel-Exposition, aber eine hohe Variabilität der Ergebnisse beobachtet. Es wird erwartet, dass die AUC von Regorafenib abnimmt (durch Schätzung des Wirkstoffanteils)	Nicht empfohlen
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib ↑	Nicht empfohlen
Entrectinib	Entrectinib ↑	Nicht empfohlen
Olaparib 100 mg	Olaparib ↑	Nicht empfohlen
Talazoparib	Talazoparib ↑	Nicht empfohlen
Alitretinoin (oral), Bortezomib, Brentuximab-Vedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Busulfan 1 mg/kg Q6h	Busulfan ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Gefitinib 250 mg	Gefitinib ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Pemigatinib	C _{max} ↑, AUC ↑	
Antithrombotische Wirkstoffe		
Dabigatran, Ticagrelor	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cilostazol, Cumarine (z. B. Warfarin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Konzentrationen von Paritaprevir erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Tenofoviralfenamidfumarat (TAF), Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cobicistat, Elvitegravir (Ritonavir-geboostet), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Indinavir PO 800 mg TID	Indinavir $C_{\max}$ ↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Kardiovaskuläres 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 Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Aliskiren 150 mg	Aliskiren ↑	Kontraindiziert
Chinidin 100 mg	Chinidin ↑	Kontraindiziert
Felodipin 5 mg	Felodipin ↑	Nicht empfohlen

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Bosentan, Diltiazem, Guanfacin, andere Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin), Verapamil	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Bosentan erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Digoxin 0,5 mg	Digoxin ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Nadolol 30 mg	Nadolol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen		
Ciclesonid, Salmeterol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Salmeterol und dem aktiven Metaboliten von Ciclesonid erhöht.	Nicht empfohlen
Budesonid INH 1 mg SD	Budesonid INH ↑ Budesonid-Konzentration (andere Formulierungen) ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Dexamethason i.v. 5 mg Dexamethason PO 4,5 mg	Dexamethason i.v.: $C_{\max}$ ↔, AUC ↑ Dexamethason PO: $C_{\max}$ ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Fluticason INH 1 mg BID	Fluticason INH-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon ↑ Methylprednisolon i.v. ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Fluticason nasal	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von nasal verabreichtem Fluticason erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Saxagliptin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Saxagliptin erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Gastrointestinale Arzneimittel, einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Brechreiz; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen funktionelle gastrointestinale Störungen		
Cisaprid, Naloxegol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Domperidon 20 mg	Domperidon ↑	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Aprepitant erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Immunsuppressiva		
Sirolimus (Rapamycin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Sirolimus erhöht.	Nicht empfohlen

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Ciclosporin, Tacrolimus	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Ciclosporin erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg OD	Tacrolimus i.v.-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Lipidmodifizierende Wirkstoffe		
Lomitapid	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Lomitapid erhöht.	Kontraindiziert
Lovastatin 40 mg	Lovastatin ↑ Lovastatinsäure ↑	Kontraindiziert
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsäure ↑	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatinsäure: $C_{max} \leftrightarrow$ AUC ↑	Nicht empfohlen
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) ↑	Kontraindiziert
Triazolam 0,25 mg	Triazolam ↑	Kontraindiziert
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam $C_{max} \leftrightarrow$, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam $C_{max} \leftrightarrow$, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Buspiron 10 mg	Buspiron ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) ↑; Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Midazolam nach oromukosaler Verabreichung erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Risperidon 2 bis 8 mg/Tag	Risperidon- und aktive Metabolitenkonzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Respiratorisches System: Andere Produkte für das respiratorische System		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Ivacaftor ↑ Lumacaftor ↔	Nicht empfohlen
Ivacaftor	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Ivacaftor erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; andere gynäkologische Arzneimittel		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Urologika		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Fesoterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 5-Hydroxymethyl-Tolterodin, erhöht.	Mäßige oder schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung - oder Beeinträchtigung der Leber: Kontraindiziert. Leichte Nierenfunktionsbeeinträchtigung - oder leichte Beeinträchtigung der Leber: Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Normale Nierenfunktionsbeeinträchtigung - oder Beeinträchtigung der Leber: Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten und die maximale Fesoterodin-Dosis beträgt 4 mg.
Solifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Solifenacin erhöht.	Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung: Kontraindiziert. Mäßige oder schwere Beeinträchtigung der Leber: Kontraindiziert. Bei allen anderen Patienten ist bei der Anwendung Vorsicht geboten und die maximale Solifenacin-Dosis beträgt 5 mg.

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Vardenafil	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Vardenafil erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind; ansonsten nicht empfohlen.
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin ↑ N-Desethyloxybutynin ↔ Nach transdermaler Verabreichung: Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Oxybutynin nach transdermaler Verabreichung erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Sonstige Arzneimittel und andere Substanzen		
Colchicin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Colchicin erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder Beeinträchtigung der Leber. Bei anderen Patienten nicht empfohlen.

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)	Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)
Eliglustat	Obwohl nicht direkt untersucht, ist zu erwarten, dass Itraconazol die Konzentrationen von Eliglustat erhöht.	Kontraindiziert bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern (PM). Kontraindiziert bei intermediären CYP2D6-Metabolisierern (IMs) oder extensiven Metabolisierern (EMs), die einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor einnehmen. Mit Vorsicht anwenden bei CYP2D6-IMs und EMs. Bei CYP2D6-EMs mit leichter Beeinträchtigung der Leber sollte eine Eliglustat-Dosis von 84 mg/Tag in Betracht gezogen werden.
Cinacalcet	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Cinacalcet erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Unter der Behandlung mit Itraconazol gibt es keine Anzeichen für einen primären Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Itraconazol während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. Über Fälle von angeborenen Missbildungen wurde kurz nach Markteinführung berichtet. Hierzu gehörten Missbildungen des Skelettsystems, des Urogenitaltrakts, des kardiovaskulären Systems und der Augen, sowie chromosomale und multiple Missbildungen. Eine kausale Beziehung zu Itraconazol wurde nicht belegt.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Einnahme von Itraconazol in den ersten drei

Schwangerschaftsmonaten (überwiegend bei Patienten, die eine kurzfristige Therapie aufgrund von vulvovaginaler Candidose erhielten) zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko für Missbildungen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keinen bekannten Teratogenen ausgesetzt wurde.

Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Itraconazol Hartkapseln dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko einer Schädigung des Fötus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des Metabolismus von Itraconazol sollte eine Schwangerschaft bis zur nächsten Menstruation nach Ende der Behandlung vermieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Itraconazol wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmaßnahmen anwenden, nicht empfohlen. Wirksame Verhütungsmaßnahmen müssen bis zur nächsten Menstruationsperiode durchgeführt werden, die auf das Ende der Itraconazoltherapie folgt.

Stillzeit

Itraconazol geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es sollte entschieden werden, entweder das Stillen oder aber die Itraconazol-Therapie abubrechen bzw. die Itraconazol-Therapie nicht durchzuführen, wobei der erwartete Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abgewogen werden sollte.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen und dem Bedienen von Maschinen muss die Möglichkeit von Nebenwirkungen, wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die in einigen Fällen auftreten können, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Herkömmliche Itraconazol Kapseln

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der Behandlung mit Itraconazol-Kapseln, die in klinischen Studien und/oder durch Spontanberichte nachgewiesen wurden, waren Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwere allergische Reaktionen, Herzversagen/kongestive Herzinsuffizienz/Lungenödem, Pankreatitis, schwerwiegende Lebertoxizität (einschließlich einiger Fälle von tödlichem akutem Leberversagen) und schwerwiegende Hautreaktionen.

Weitere Informationen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*.

Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgelistet. Die Nebenwirkungen stammen aus offenen und doppelblinden klinischen Studien mit Itraconazol-Kapseln, an denen 8.499 Patienten zur Behandlung von Dermatomykosen oder Onychomykosen teilnahmen, sowie aus Spontanberichten.

Die nachfolgende Tabelle listet die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen auf. Innerhalb

jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit gemäß folgender Konvention dargestellt:
 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	
<i>Gelegentlich</i>	Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Selten</i>	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen*
<i>Selten</i>	Serum-Krankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Selten</i>	Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerz
<i>Selten</i>	Tremor, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysgeusie
Augenerkrankungen	
<i>Selten</i>	Sehstörungen (einschließlich Diplopie und verschwommenes Sehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Selten</i>	Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus
Herzerkrankungen	
<i>Selten</i>	Kongestives Herzversagen*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Selten</i>	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
<i>Häufig</i>	Abdominalschmerz, Übelkeit
<i>Gelegentlich</i>	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz
<i>Selten</i>	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Anormale Leberfunktion
<i>Selten</i>	schwerwiegende Lebertoxizität (einschließlich einiger Fälle von tödlichem akutem Leberversagen)*, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Gelegentlich</i>	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus
<i>Selten</i>	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative

Nebenwirkungen	
	Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensibilität
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>	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

* siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Informationen aus Studien zur Anwendung herkömmlicher Itraconazol Kapseln bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass im Allgemeinen die Natur der Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten ähnlich denen ist, die bei Erwachsenen beobachtet werden. Die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Mytra 50 mg Hartkapseln

In einer 12-wöchigen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit, die mit den Mytra 50 mg Hartkapseln durchgeführt wurde, gab es hinsichtlich der Art, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen, die während der Studie beobachtet oder berichtet wurden, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mytra 50 mg Hartkapseln -Gruppe und der Gruppe die herkömmliches Itraconazol erhielt. Das Sicherheitsprofil der Mytra 50 mg Hartkapseln deckt sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil der herkömmlichen Itraconazol Kapseln.

Itraconazol als intravenöse Lösung und Lösung zum Einnehmen

Die folgende Tabelle umfasst Nebenwirkungen mit Itraconazol, die in klinischen Studien mit Itraconazol Lösung zum Einnehmen und i.v. verabreichtem Itraconazol berichtet wurden, mit Ausnahme der Nebenwirkung „Entzündung der Injektionsstelle“, die sich speziell auf die i.v. Darreichungsform bezieht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Granulozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Konfusionszustand

Erkrankungen des Nervensystems:

Periphere Neuropathie*, Schwindel, Somnolenz, Tremor

Herzerkrankungen:

Herzversagen, linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Tachykardie

Gefäßerkrankungen:

Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Lungenödem, Dysphonie, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Gastrointestinale Störung

Leber- und Gallenerkrankungen:

Leberversagen*, Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Generalisiertes Ödem, Gesichtsoedem, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Schmerzen, Ermüdung, Schüttelfrost

Untersuchungen:

Alaninaminotransferase erhöht, Aspartat-aminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzymwerte erhöht, anormale Urinwerte

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5,

1200 WIEN,

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207,

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

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Im Allgemeinen stimmen die nach einer Überdosierung berichteten Nebenwirkungen mit denen überein, die während der Anwendung von Itraconazol gemeldet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Bei Überdosierung müssen die Patienten symptomatisch mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. In der ersten Stunde nach der Einnahme kann eine Magenspülung vorgenommen werden. Sofern geeignet kann Aktivkohle verabreicht werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Itraconazol ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotikum zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivat, ATC-Code: J02AC02

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die fungale 14 α -Demethylase, was zum Ergosterol-Abbau und der Unterbrechung der Membransynthese durch Pilze führt.

Pharmakokinetische / Pharmadynamische Wirkungen

Der wichtigste Parameter für Itraconazol ist das AUC/MIC-Verhältnis.

Der PK-PD-Parameter zeigt, dass Mytra 50 mg Hartkapseln das AUC/MIC-Verhältnis erzielt, das für eine optimale Wirksamkeit, gegen die, für die angegebenen Mykosen relevanten Organismen, sowohl im nüchternen als auch im nicht nüchternen Zustand, über 25 liegen sollte (siehe Abschnitt 4.1).

Resistenzmechanismus/en

Die Resistenz von Pilzen gegen Azole wächst offensichtlich langsam und ist häufig auf mehrere genetische Mutationen zurückzuführen. Nachweislich konnten folgende Mechanismen beobachtet werden:

- Überexpression von *ERG11*, jenem Gen, das für die Codierung der 14- α -Demethylase (das Zielenzym) verantwortlich ist
- Punktmutationen in *ERG11*, die eine reduzierte 14- α -Demethylase-Affinität für Itraconazol zur Folge haben
- Überexpression von Arzneimitteltransportern, die einen erhöhten Abtransport von Itraconazol aus Pilzzellen zur Folge haben (z. B. Elimination von Itraconazol aus dem Zielbereich)
- Kreuzresistenz. Kreuzresistenzen zwischen Substanzen der Arzneimittelklasse der Azole wurden bei *Candida*-Spezies beobachtet, obwohl eine Resistenz gegen eine Substanz dieser Klasse nicht zwingend eine Resistenz gegen andere Azole mit sich bringt.

Grenzwerte (Breakpoints)

Die Grenzwerte für Itraconazol entsprechen denen des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) Version 10.0 (04-02-2020).

	MIC Grenzwert (mg/l)	
	≤S (empfindlich)	>R (resistent)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	1
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06

<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125

Mikrobielle Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch variieren und sich mit der Zeit verändern, weshalb lokale Resistenzdaten wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls sollte fachmännischer Rat eingeholt werden, wenn die lokale Resistenzprävalenz den Einsatz des Wirkstoffs bei zumindest manchen Infektionsarten in Frage stellt.

Die *in-vitro*-Empfindlichkeit von Pilzen auf Itraconazol hängt von der Inokulumgröße, der Inkubationstemperatur, der Wachstumsphase der Pilze sowie vom verwendeten Kulturmedium ab. Aus diesen Gründen kann die Mindesthemmkonzentration von Itraconazol stark variieren. Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Daten zur Empfindlichkeit basieren auf MIC₉₀ < 1 mg Itraconazol/l. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der *in-vitro*-Empfindlichkeit und der klinischen Wirksamkeit.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aspergillus spp.</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida tropicalis</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Malassezia (ehem. Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte
<i>Candida glabrata</i> ²
<i>Candida krusei</i>
Inhärent resistente Organismen
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

¹ Es gibt Berichte über Itraconazol-resistente *Aspergillus fumigatus* Stämme.

² Natürliche, intermediäre Empfindlichkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine physikochemische Eigenschaften

Die Dissolution und Löslichkeit des Wirkstoffs sind der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt bei der oralen Resorption von Itraconazol. *In vitro*-Dissolutionsstudien haben gezeigt, dass für die Itraconazol-Wirkstofffreisetzung aus Mytra 50 mg Hartkapseln keine saure Umgebung notwendig ist und dass die Dissolution minimal ist, bis der pH-Wert bei 6 oder mehr liegt.

Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Itraconazol wurde an gesunden Probanden, speziellen Populationen sowie Patienten nach Einfach- und Mehrfachdosen erforscht.

Resorption

Itraconazol wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Die höchsten Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs in unveränderter Form werden innerhalb von 2 bis 6 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht.

In einer klinischen Studie, in der Einfachdosen von Mytra 50 mg Hartkapseln mit herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Hartkapseln verglichen wurden, die beide zusammen mit einer Hauptmahlzeit eingenommen wurden, betrug die beobachtete relative Bioverfügbarkeit (F_{rel}) von Itraconazol bei der Mytra 50 mg Hartkapseln Formulierung 181 %. In dieser Studie betrug die F_{rel} für die Mytra 50 mg Hartkapseln im Nüchtern- vs. Nicht-Nüchtern-Zustand 124 %, wohingegen die F_{rel} bei der herkömmlichen 100 mg Hartkapsel-Formulierung 156 % betrug.

In einer replizierten klinischen Studie, in der zwei Einfachdosen Mytra 50 mg Hartkapseln mit zwei Einfachdosen der herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Hartkapseln verglichen wurden, die beide nach einer Hauptmahlzeit eingenommen wurden, war die intraindividuelle Variabilität der Gesamtexposition bei der Mytra 50 mg Hartkapseln -Formulierung erheblich geringer als bei der herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Formulierung, mit Werten von 27,8 % bzw. 51,2 % für $AUC_{0-t_{last}}$ und 22,2 % bzw. 47,4 % für AUC_{0-inf} . Es gab keine Überlappung in den 90 %-CI-Bereichen, die bei jeder AUC-Messung für die beiden Formulierungen erreicht wurden, daher war die Differenz bei der intraindividuellen Variabilität, ungefähr 50 %, im 90 %-Niveau statistisch signifikant.

Es wurde eine Wechselwirkungsstudie durchgeführt, bei der die gleiche Itraconazol-Formulierung wie Mytra 50 mg Hartkapseln an Patienten verabreicht wurde, die Omeprazol unter Steady-State-Bedingungen einnahmen. In der Studie war die mittlere Itraconazol- AUC_{∞} um 22 % und die mittlere C_{max} um 31 % höher, wenn Mytra 50 mg Hartkapseln zusammen mit Omeprazol verabreicht wurden. Die gleichzeitige Verabreichung von Mytra 50 mg Hartkapseln mit Protonenpumpenhemmern kann die systemische Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Verteilung

Itraconazol wird im Plasma größtenteils an Proteine (99,8 %) gebunden, wobei Albumin die wichtigste Bindungskomponente darstellt (99,6 % für den Hydroxy-Metaboliten). Es weist zudem eine ausgeprägte Lipid-Affinität auf. Im Plasma ist Itraconazol nur zu 0,2 % als freie Substanz vorhanden.

Itraconazol hat im Körper ein großes scheinbares Verteilvolumen (> 700 l), was auf eine extensive Verteilung in den Geweben schließen lässt: In Lunge, Niere, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln wurden Konzentrationen gefunden, die zwei- bis dreimal höher waren als die entsprechenden Konzentrationen im Plasma. Bei Messungen an Hunden der Rasse Beagle lag das Gehirn-Plasma-Verhältnis bei circa 1:1. Im Vergleich zum Plasma ist die Absorption durch Keratingewebe, insbesondere durch die Haut, bis zu viermal höher.

Biotransformation

Itraconazol wird weitgehend von der Leber in eine große Vielzahl an Metaboliten metabolisiert. Einer der wichtigsten Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, welcher *in vitro* eine mit Itraconazol vergleichbare, antimykotische Wirkung hat. Im Vergleich zu Itraconazol weist Hydroxy-Itraconazol etwa doppelt so hohe Plasmakonzentrationen auf.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass CYP 3A4 das wichtigste, an der Metabolisierung von Itraconazol beteiligte Enzym ist.

Elimination

Itraconazol wird innerhalb einer Woche in Form von inaktiven Metaboliten zu 35 % mit dem Urin und zu etwa 54 % mit den Fäzes ausgeschieden. Der Anteil der Ausscheidung der Muttersubstanz über die Nieren liegt bei unter 0,03 % der Dosis, wohingegen die Ausscheidung des Wirkstoffs in unveränderter Form über die Fäzes zwischen 3 und 18 % der Dosis variiert. Die Clearance von Itraconazol sinkt bei hohen Dosen aufgrund der Metabolisierungssättigung der Leber.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Itraconazol ist nicht linear; der Wirkstoff reichert sich dementsprechend nach Mehrfachgabe im Plasma an. Steady-state-Konzentrationen werden im Allgemeinen innerhalb von 15 Tagen erreicht; die $C_{\max}$ - und AUC-Werte sind 4 bis 7 Mal höher als die nach einer Einfachdosis beobachteten Werte. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol wird etwa 40 Stunden nach wiederholter Gabe erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Leberinsuffizienz: Es liegen nur unzureichende Daten über die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Deshalb ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Niereninsuffizienz: Es liegen nur unzureichende Daten über die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Deshalb ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten über Itraconazol deuten nicht auf Anzeichen von Genotoxizität, primäre Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hin. In hohen Dosen wurden Auswirkungen auf die Nebennierenrinde, die Leber sowie das mononukleäre Phagozytensystem beobachtet, die jedoch wenig Relevanz für die beabsichtigte klinische Anwendung zu haben scheinen. Es wurde festgestellt, dass Itraconazol in hohen Dosierungen bei Ratten und Mäusen einen dosisbezogenen Anstieg der maternalen Toxizität, der Embryotoxizität sowie der Teratogenizität verursacht. Bei jungen Hunden wurde nach Langzeitverabreichung von Itraconazol eine globale Verringerung der Knochenmineraldichte beobachtet sowie bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenplatten, eine Ausdünnung der Zona compacta der langen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Hypromellosephthalat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Hartkapsel: Gelatine, Brillantblau FCF (E133) und Titandioxid (E171).

Druckfarbe: Schwarz (SW-9008), bestehend aus Schellack, Kaliumhydroxid, schwarzem Eisenoxid (E172) und gereinigtem Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Flaschen: 3 Jahre

Blisterpackungen aus Weichaluminium (oPA/Al/PVC): 3 Jahre

Triplex-Blisterpackungen (PVC/PE/PVdC): 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE-Flaschen

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Blisterpackungen aus Weichaluminium

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Triplex-Blisterpackungen

Unter 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Weichaluminium und Triplex-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 60.

HDPE-Flasche mit weißem PP-Kindersicherheitsverschluss und Deckelversiegelung

Packungsgrößen: 15, 30, 60, 90.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

A-med GmbH

General-Arnold-Strasse 6

5020 Salzburg

Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137209

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.10.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 19.12.2017

10. STAND DER INFORMATION

06/2024

REZEPTSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig