

Fachinformation**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Itraconazol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 195 mg Sucrose/Kapsel (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Längliche, rote, undurchsichtige Hartgelatinekapseln (Größe 0).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Oberflächliche Mykosen**

Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln sind — wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam ist — zur Behandlung folgender Pilzinfektionen angezeigt:

- Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus),
- Pityriasis versicolor,
- durch Dermatophyten und/oder Hefen verursachte Pilzinfektionen der Finger- und Zehennägel, die mit Onycholysis und/oder Hyperkeratose einhergehen,
- mykotische Keratitis durch *Aspergillus* spp., Hefen (*Candida*), *Fusarium* spp.

Systemische Mykosen

Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln sind zur Behandlung von systemischen Mykosen angezeigt, wie Candidose, Aspergillose, nicht meningealer Kryptokokkose (bei immunsupprimierten Patienten mit Kryptokokkose und allen Patienten mit Kryptokokkose des zentralen Nervensystems sind Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln nur angezeigt, wenn die Therapien der ersten Wahl ungeeignet erscheinen oder unwirksam sind), Histoplasmose, Sporotrichose, Paracoccidioidomykose, Blastomykose und anderen selten auftretenden systemischen oder tropischen Mykosen.

Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln können zur Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis angewendet werden bei Patienten,

- die auf Amphotericin B/Flucytosin nicht ansprechen oder
- bei denen Amphotericin B/Flucytosin aufgrund einer Nierenschädigung oder aus anderen Unverträglichkeitsgründen kontraindiziert sind.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Itraconazol-Hartkapseln sind unzerkaut direkt nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit einzunehmen, um eine maximale Resorption zu erreichen.

Dosierungsempfehlungen für Erwachsene:

Oberflächliche Mykosen (der Haut, der Schleimhäute, der Augen)		
Anwendungsgebiet	Dosierung	Behandlungsdauer
Dermatomykosen	1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	7 Tage

	oder 1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)	oder 2 Wochen
Dermatomykosen der Handinnenflächen und Fußsohlen	2 x täglich 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol) oder 1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)	7 Tage oder 4 Wochen
Pityriasis versicolor	1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	7 Tage
Bei einigen immunsupprimierten Patienten, z. B. mit Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen, kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erniedrigt sein. Eine Verdoppelung der Dosis kann angezeigt sein.		
Mykotische Keratitis	1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	3 Wochen

Onychomykosen, verursacht durch Dermatophyten und/oder Hefepilze		
Onychomykosen <i>Einnahme mit Unterbrechung (= Intervalltherapie)</i>	Dosierung und Behandlungsdauer	
	Ein Intervall = 2 x täglich 2 Kapseln über eine Woche, dann Einnahmepause über 3 Wochen. Behandlungsdauer: In der Regel 3 Intervalle, also insgesamt 3 Monate.	
Bei alleinigem Befall der Fingernägel kann eine kürzere Behandlungsdauer ausreichen. Insbesondere bei Befall der Zehennägel kann der endgültige Therapieerfolg erst nach weiteren 3 Monaten (ohne Behandlung) eintreten. Bei der Therapie von Onychomykosen sollte aus toxikologischen Gründen (siehe Abschnitt 5.3) die Behandlungsdauer 3 Monate nicht überschreiten. <u>Hinweis:</u> Um ein gutes Ergebnis zu erreichen, sollte der erkrankte Nagelbereich vor Behandlungsbeginn möglichst wenig traumatisierend (z. B. mit Harnstoffsalben) entfernt werden.		
Onychomykosen <i>Einnahme ohne Unterbrechung (= kontinuierliche Therapie)</i>	Dosierung	Behandlungsdauer
	1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	In der Regel 3 Monate (bei alleinigem Befall der Fingernägel kann eine kürzere Behandlungsdauer ausreichen).

Itraconazol verbleibt wesentlich länger in der Haut und in den Nägeln als im Blut. Eine optimale Heilung wird daher bei Pilzkrankungen der Haut 2–4 Wochen, bei Pilzkrankungen der Nägel 6–9 Monate nach Absetzen der Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln erreicht.

Systemmykosen			
Anwendungsgebiet	Dosierung	Behandlungsdauer ¹	Bemerkungen
Aspergillose	1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	2–5 Monate	Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol) erhöhen.
Candidose	1 x täglich 1 bis 2 Kapseln (entspr. 100–200 mg Itraconazol)	3 Wochen bis 7 Monate	Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol) erhöhen.
Nicht meningeale Kryptokokkose	1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)	2 Monate bis 1 Jahr	In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt.
Kryptokokken-Meningitis	2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol)	8–10 Wochen	In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt. Erhaltungstherapie: siehe Abschnitt 4.4.
Histoplasmose	1 x täglich 2 Kapseln bis 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 200–400 mg Itraconazol)	8 Monate	
Blastomykose	1 x täglich 1 Kapsel bis 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 100–400 mg Itraconazol)	6 Monate	
Lymphokutane und kutane Sporotrichose	1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)	3 Monate	
Paracoccidiodomykose	1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)	6 Monate	Es liegen keine Daten bezüglich der Wirksamkeit von Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln in der angegebenen Dosierung zur Behandlung einer Paracoccidiodomykose bei AIDS-Patienten vor.
Chromomykose	1 x täglich 1 bis 2 Kapseln (entspr. 100–200 mg Itraconazol)	6 Monate	

¹Die Behandlungsdauer hängt vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten ab.

Kinder und Jugendliche:

Da zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Itraconazol nur begrenzt klinische Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die potentiellen 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 eine orale Lösung bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG täglich, aufgeteilt auf zwei Einnahmen, vor (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Nagelmykosen sollten Kinder und Personen unter 18 Jahren vorerst von der Behandlung ausgeschlossen werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Ältere Patienten:

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

Leberfunktionsstörungen:

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2, spezielle Patientengruppen, Beeinträchtigung der Leberfunktion). Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.

Nierenfunktionsstörungen:

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden. Eine Dosisanpassung kann in Erwägung gezogen werden.

Verringerte Magenazidität:

Die Resorption von Itraconazol wird durch eine verringerte Magenazidität eingeschränkt. Für Informationen zu Patienten mit Achlorhydrie und Patienten, die mit Protonenpumpeninhibitoren oder mit Antazida behandelt werden, siehe Abschnitt 4.4.

Die eingeschränkte Resorption von Itraconazol bei AIDS-Patienten und bei neutropenischen Patienten kann zu erniedrigten Blutspiegeln von Itraconazol und fehlender Wirksamkeit führen. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Blutspiegel und, falls erforderlich, eine Dosisanpassung angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln mit den folgenden Substanzen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- über Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) metabolisierte Substrate, die das QT-Intervall verlängern können, wie z. B. Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin. Die gleichzeitige Einnahme kann zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen im Plasma führen, was wiederum die Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsade de pointes zur Folge haben kann,
- über Cytochrom P450 3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin,
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam,
- Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin und Methylergometrin,
- Nisoldipin,
- Eletriptan.

Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln dürfen 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 Winthrop® 100 mg Hartkapseln dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (außer bei vitaler Indikation). Siehe hierzu Abschnitt 4.6.

Anwendung bei Kindern

Kinder sollten von der Behandlung ausgeschlossen werden, da hierzu bisher nur begrenzt Erfahrungen vorliegen, es sei denn, dass bei Systemmykosen der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Bei Nagelmykosen sollten Kinder und Personen unter 18 Jahren vorerst von der Behandlung ausgeschlossen werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- **Erniedrigte Azidität des Magens**
Die Resorption von Itraconazol aus den 100-mg-Kapseln wird durch eine erniedrigte Azidität im Magen beeinträchtigt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit säureneutralisierenden Mitteln (z. B. Aluminiumhydroxid) behandelt werden, sind diese Mittel frühestens 2 Stunden nach Einnahme von Itraconazol anzuwenden. Patienten mit Achlorhydrie wie manche AIDS-Patienten und Patienten, die mit Arzneimitteln zur Hemmung der Magensäuresekretion (z. B. H₂-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) behandelt werden, wird geraten, die Itraconazol-Kapseln mit einem kohlenensäurehaltigen Getränk mit niedrigem pH-Wert (wie z. B. Cola) einzunehmen.
- **Wirkungen 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 Substanzen ein. Einige Patienten wiesen keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige dieser Fälle wurden innerhalb des ersten Behandlungsmonats, einige davon innerhalb der ersten Behandlungswoche beobachtet. Bei Patienten, die Itraconazol erhalten, sollte eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden.
Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich Anzeichen und Symptome einer vermuteten Hepatitis wie Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Erschöpfung, Bauchschmerzen oder dunkel gefärbten Urin mitzuteilen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung sofort gestoppt und die Leberfunktion überprüft werden.

Patienten mit erhöhten Leberenzymen, bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen eine hepatotoxische Lebererkrankung nach Anwendung anderer Arzneimittel aufgetreten ist, sollte die Behandlung nur begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen größer ist als das Risiko einer Leberschädigung. In diesem Fall ist eine Überwachung der Leberenzyme während der Behandlung notwendig.

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden (siehe unter Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften, Spezielle Patientengruppen, Beeinträchtigung der Leberfunktion).
- Die Langzeitanwendung (kontinuierlich über mehr als 6 Monate oder über insgesamt mehr als 6 Monate) wird nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative. Wenn eine Langzeitbehandlung beschlossen wurde, ist eine Überwachung der Leberenzyme während der Behandlung notwendig.
- **Beeinträchtigung der Nierenfunktion**
Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden. Die Bioverfügbarkeit von Itraconazol bei oraler Anwendung ist eventuell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden.
- **Immunsupprimierte Patienten**
Bei bestimmten immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantation) kann die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Itraconazol herabgesetzt sein.
- **Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen**
Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird davon abgeraten, Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln zur Einleitung der Behandlung von Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektion einzusetzen.
- **AIDS-Patienten**
Bei AIDS-Patienten, die aufgrund einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmose oder Kryptokokkose (mit oder ohne Meningitis) behandelt wurden und die rezidivgefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.
- **Kardiale Wirkungen**
In einer Studie mit gesunden Probanden führte die intravenöse Anwendung von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung, die bis zur nächsten Anwendung verschwand. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung für die Anwendung oraler Darreichungsformen ist nicht bekannt.

Itraconazol hat einen negativ inotropen Effekt. Die Anwendung von Itraconazol ist mit Berichten über dekompensierte Herzinsuffizienz verbunden. Herzinsuffizienz wurde in Spontanberichten bei einer Tagesdosis von 400 mg häufiger berichtet als bei niedrigeren Tagesdosen, was auf einen Anstieg des Risikos für eine Herzinsuffizienz bei höheren Tagesdosen hinweisen kann. Itraconazol darf bei Patienten mit bestehender dekompensierter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz in der Krankengeschichte nicht angewendet werden, außer wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken deutlich überwiegt. Bei der Abwägung des Nutzens und der Risiken der Behandlung für den einzelnen Patienten sind Faktoren wie die Schwere der Indikation, Dosierung und individuelle Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu berücksichtigen. Zu den Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie koronare Herzkrankheit und/oder Herzklappenerkrankungen, schwere Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Betroffene Patienten sollten über die Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz informiert werden, mit besonderer Vorsicht behandelt und während der Behandlung auf Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Treten während der Behandlung derartige Symptome auf, ist Itraconazol abzusetzen.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit Itraconazol und Kalziumkanalblockern (siehe Abschnitt 4.5). Kalziumkanalblocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen.

- Wechselwirkungspotential

Itraconazol ist ein wirksamer CYP-3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol und Arzneimitteln, die über CYP 3A4 metabolisiert werden, kann zu klinisch relevanten Wechselwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol und Ergotalkaloiden wie Ergotamin kann aufgrund der CYP-3A4-Hemmung durch Itraconazol zu höheren Blutspiegeln der Ergotalkaloide und so zu Symptomen eines Ergotismus führen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Itraconazol sollte nicht innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CYP-3A4-induzierenden Substanzen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut) angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit diesen Substanzen kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Itraconazol und somit zu Behandlungsversagen führen.

- Kreuzallergie

Es liegen keine Informationen bezüglich Kreuzallergien zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika vor. Bei der Verordnung von Itraconazol an Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Azolen ist deshalb Vorsicht geboten.

- Neuropathie

Bei Auftreten einer Neuropathie, die möglicherweise auf Itraconazol zurückzuführen ist, ist die Behandlung abzusetzen.

- Kreuzresistenz

Bei Fluconazol-resistenten Stämmen der Candida-Spezies kann nicht davon ausgegangen werden, dass sie Itraconazol-empfindlich sind. Idealerweise ist vor Beginn der Behandlung mit Itraconazol ein Empfindlichkeitstest durchzuführen.

- Hörverlust

Bei Patienten, welche eine Itraconazol-Behandlung erhielten, wurde über vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust berichtet. In einigen dieser Fälle wurde eine Begleittherapie mit Chinidin, welches kontraindiziert ist, durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht für gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung eingestellt wird, kann aber bei einigen Patienten persistieren.

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos von Schädigungen des Feten müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Itraconazol und bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen nur geringe klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Itraconazol bei pädiatrischen Patienten vor. Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln sollten deshalb bei pädiatrischen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Anwendung bei älteren Menschen

Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei älteren Menschen vor. Itraconazol darf bei älteren Menschen nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Bioverfügbarkeit von Itraconazol beeinflussen:

Arzneimittel zur Senkung des Magensäuregehaltes beeinträchtigen die Aufnahme von Itraconazol aus den Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol und Omeprazol (ein Protonenpumpeninhibitor) war die Aufnahme von Itraconazol um 65 % verringert. Diese Wechselwirkung ist vermutlich auf eine verminderte Resorption zurückzuführen, die pH-abhängig ist. Bei der Anwendung anderer Protonenpumpeninhibitoren ist ein ähnlicher Effekt zu erwarten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Einfluss anderer Arzneimittel auf den Metabolismus von Itraconazol:

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert.

CYP-3A4-Induktoren:

Es wurden Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin durchgeführt, die wirksame CYP-3A4-Induktoren sind. Die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol war in diesen Studien so stark verringert, dass die Wirksamkeit deutlich herabgesetzt sein könnte. Eine Kombination von Itraconazol mit wirksamen Enzyminduktoren wird nicht empfohlen. Ähnliche Wirkungen sind auch für andere Enzyminduktoren wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid zu erwarten. Itraconazol sollte nicht innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Arzneimitteln gegeben werden, die die Aktivität von CYP 3A4 induzieren.

CYP-3A4-Inhibitoren:

Da Itraconazol hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert wird, können wirksame Inhibitoren dieses Enzyms die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erhöhen. Beispiele sind: Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Sildenafil, Tadalafil, bestimmte Antineoplastika, Sirolimus, Clarithromycin und Erythromycin. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Sildenafil wird eine Senkung der Dosis auf 25 mg empfohlen.

Einfluss von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel:

Itraconazol ist ein wirksamer CYP-3A4-Inhibitor und hemmt den Metabolismus von Substanzen, die Substrate dieses Enzyms sind. Itraconazol ist auch ein wirksamer P-Glykoproteininhibitor. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Itraconazol und CYP-3A4- und/oder P-Glykoprotein-Substraten kann es zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung ihrer Wirkung sowie zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen kommen. Bei Anwendung von Begleitmedikamenten sollte die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden, um deren Metabolisierungsweg zu ermitteln.

Abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer fallen nach Behandlungsende die Itraconazol-Plasmakonzentrationen allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Dieses sollte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung von Itraconazol auf Begleitmedikamente berücksichtigt werden.

Kontraindizierte Kombinationen sind:

- Astemizol, Bepriidil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin, da die gleichzeitige Einnahme zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen im Plasma führen, was wiederum die Verlängerung des QT-Intervalls, und in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsade de pointes zur Folge haben kann,
- über Cytochrom P450 3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin,
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam,
- Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin und Methylergometrin,
- Nisoldipin,
- Eletriptan.

Bei gleichzeitiger Anwendung der folgenden Arzneimittel kann eine Dosisanpassung erforderlich sein:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol mit anderen CYP-3A4-Substraten ist Vorsicht geboten. Die Plasmaspiegel sowie die Wirkung und die Nebenwirkungen der Begleitmedikationen sollten überwacht werden

und eine Dosisanpassung kann notwendig sein. Es sollte beachtet werden, dass die folgende Liste nicht vollständig ist und dass es auch mit anderen Arzneimitteln, die über CYP 3A4 metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen mit Itraconazol kommen kann.

Kalziumkanalblocker, insbesondere solche, die über CYP 3A4 metabolisiert werden (z. B. Dihydropyridine, Verapamil):

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern ist wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz Vorsicht geboten. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme CYP 3A4 können Kalziumkanalblocker negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können.

Orale Antikoagulanzen:

Itraconazol kann die Wirkung von Warfarin verstärken. Bei Anwendung dieser Kombination wird eine Überwachung der Prothrombinzeit empfohlen.

HIV-Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Indinavir, Saquinavir:

Da HIV-Proteaseinhibitoren hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert werden, sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol erhöhte Plasmaspiegel zu erwarten.

Substanzen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie Sildenafil und Tadalafil:

Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Substanzen steigern und in der Folge zu Nebenwirkungen führen.

Bestimmte Antineoplastika wie Vinca-Alkaloide, Busulfan, Docetaxel und Trimetrexat:

Itraconazol kann den Metabolismus dieser Substanzen hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung war die Busulfan-Clearance um 20 % gesenkt.

Bestimmte Immunsuppressiva: Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus:

Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Substanzen erhöhen und in der Folge zu Nebenwirkungen führen. Die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus müssen bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol überwacht werden.

Digoxin:

Itraconazol hemmt das P-Glykoprotein. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Itraconazol führte zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Digoxin und Symptomen einer Digoxin-Toxizität. Als Ursache vermutet man eine verminderte renale Clearance von Digoxin, da Itraconazol möglicherweise die Wirkung des P-Glykoproteins hemmt, das Digoxin aus den Nierentubuli in den Urin transportiert. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Itraconazol müssen die Plasmaspiegel von Digoxin engmaschig überwacht werden.

Dexamethason:

Itraconazol vermindert die Clearance von intravenös angewendetem Dexamethason um 68 %.

Methylprednisolon:

Itraconazol hemmt den Metabolismus von Methylprednisolon. Eine 4-fach erhöhte Exposition und eine 2-fach verlängerte Halbwertszeit wurden beobachtet. Wenn die Dosis, vor allem während einer Langzeitbehandlung, nicht angepasst wird, können Steroid-Nebenwirkungen auftreten.

Alprazolam:

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol und Alprazolam führte zu einer Hemmung der Alprazolam-Clearance um 60 %. Erhöhte Plasmakonzentrationen könnten die hypnotische und sedierende Wirkung verstärken und verlängern.

Buspiron:

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol und Buspiron (orale Einmaldosis) führte zu einem signifikanten (19-fachen) Anstieg der Bioverfügbarkeit. Eine Dosisanpassung ist notwendig, wenn Itraconazol und Buspiron gleichzeitig angewendet werden müssen.

Andere: Alfentanil, Brotizolam, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Eletriptan, Fentanyl, bestimmte Glukokortikoide (wie z. B. Budesonid, Fluticason), Halofantrin, intravenös angewendetes Midazolam, Reboxetin, Repaglinid, Rifabutin:

Die Bedeutung der Konzentrationsanstiege und die klinische Relevanz dieser Veränderungen während einer gleichzeitigen Behandlung mit Itraconazol müssen noch geklärt werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und Zidovudin (AZT) oder Fluvastatin beobachtet. Es wurden keine enzyminduzierenden Effekte auf die Metabolisierung von Ethinylestradiol und Norethisteron durch Itraconazol beobachtet.

In-vitro-Untersuchungen zeigten keine Wechselwirkungen bezüglich der Plasmaproteinbindung zwischen Itraconazol und Imipramin, Propranolol, Diazepam, Cimetidin, Indometacin, Tolbutamid und Sulfamethazin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf das Präparat nicht angewendet werden, außer bei vitaler Indikation bei Systemmykosen während der Schwangerschaft, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko einer Schädigung des Embryo/Fetus überwiegt (siehe Abschnitt 4.3).

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Anwendung von itraconazolhaltigen Kapseln während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. In Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Fälle von angeborenen Missbildungen berichtet. Dazu gehörten Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des kardiovaskulären Systems, des Auges, der Chromosomen sowie multiple Malformationen. Ein Kausalzusammenhang mit itraconazolhaltigen Kapseln wurde bisher nicht festgestellt.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Einnahme von Itraconazol während der ersten drei Monate der Schwangerschaft — meistens mit nur einer kurzfristigen Therapiedauer — zeigten kein erhöhtes Missbildungsrisiko.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Itraconazol Winthrop® 100 mg Hartkapseln behandelt werden, sollte eine Schwangerschaft durch geeignete Verhütungsmaßnahmen bis zu 4 Wochen nach Behandlungsende verhindert werden.

Stillzeit

Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Der erwartete Nutzen einer Itraconazol-Behandlung sollte daher gegen potentielle Risiken des Stillens abgewogen werden. Im Zweifelsfalle sollte die Patientin nicht stillen.

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 Bedienen von Maschinen müssen Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen oder Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die in einigen Fällen auftreten können, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei ca. 9 % der Patienten ist während der Behandlung mit Itraconazol mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Insbesondere unter Langzeitbehandlung (etwa 1 Monat) war die Häufigkeit von Nebenwirkungen größer (etwa 15 %). Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen betrafen den Magen-Darm-Trakt, die Leber und die Haut. Innerhalb der Organsystemklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeiten geordnet aufgeführt, die wie folgt definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Auf der Grundlage der Erfahrungen seit der Markteinführung wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie.

Häufigkeit nicht bekannt: Neutropenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hypersensitivität*.

Häufigkeit nicht bekannt: Serumkrankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit nicht bekannt: Hypokaliämie, Hypertriglyzeridämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel.

Selten: Hypästhesie.

Häufigkeit nicht bekannt: periphere Neuropathie*.

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen.

Häufigkeit nicht bekannt: verschwommenes Sehen und Diplopie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Häufigkeit nicht bekannt: vorübergehender und dauerhafter Hörverlust.

Herzkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: dekompensierte Herzinsuffizienz*.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe.

Häufigkeit nicht bekannt: Lungenödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: abdominale Schmerzen, Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhö, Obstipation, Störung des Geschmacksempfindens, Flatulenz.

Selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hyperbilirubinämie, erhöhte Leberenzyme wie z. B. Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase.

Häufigkeit nicht bekannt: akutes, letales Leberversagen*, schwere Hepatotoxizität*, Hepatitis, cholestatischer Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag,

Gelegentlich: Juckreiz, Urtikaria, Haarausfall

Häufigkeit nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensitivität.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Pollakisurie.

Häufigkeit nicht bekannt: Harninkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Menstruationsstörungen.

Häufigkeit nicht bekannt: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme.

Selten: Fieber.

* = siehe Abschnitt 4.4

Bei Langzeittherapie mit hohen Itraconazol-Dosen (600 mg pro Tag) wurden in Einzelfällen folgende Nebenwirkungen beobachtet: schwere Hypokaliämie, milder Bluthochdruck, Spannungsgefühl der Brust, reversible Hemmung der Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit von oralem Itraconazol wurde mit einer 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 Itraconazol 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.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme kann eine Magenspülung durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann Aktivkohle oder ein Laxans gegeben werden.

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-derivate,
ATC-Code: J02A C02.

Allgemeine Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die Biosynthese von Ergosterol, das wichtigste Sterol in der Zellmembran von Hefen und Pilzen, in Konzentrationen von gewöhnlich $\leq 0,025$ bis $0,8 \mu\text{g/ml}$. Dies resultiert in Änderungen der Permeabilität und Lipidzusammensetzung der Zellmembran.

Mikrobiologie

Die folgenden Erreger gelten als empfindlich gegenüber Itraconazol:

- Dermatophyten (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp.),
- Hefepilze (*Candida albicans* und andere *Candida* spp., *Pityrosporum ovale*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*),
- *Aspergillus fumigatus* und andere *Aspergillus* spp.,
- dimorphe Pilze: *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*.

Candida glabrata und *Candida tropicalis* weisen innerhalb der *Candida*-Spezies im Allgemeinen die geringste Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol auf. Einige Isolate zeigen *in vitro* sogar eine Resistenz gegen Itraconazol.

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

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit wird beeinflusst durch die Größe des Inokulums, die Inkubationstemperatur, die Wachstumsphase des Pilzes und insbesondere durch das verwendete Medium. Die MHK-Werte können sich deshalb stark unterscheiden.

Weitere Informationen

Eine Azol-Resistenz scheint sich langsam zu entwickeln und ist häufig auf mehrere genetische Mutationen zurückzuführen. Es wurden verschiedene Resistenzmechanismen beschrieben, darunter eine verminderte Affinität der 14α -Demethylase zur Azol-Gruppe. Ursache dieser verminderten Affinität kann eine Überexpression oder eine Punktmutation in ERG11 sein, dem Gen, das die 14α -Demethylase codiert. In den meisten Fällen ist die Azol-Resistenz auf die Expression eines Effluxpumpensystems in den Pilzen zurückzuführen. Bei Pilzen scheint es nicht zu einer Übertragung der Resistenzgene zwischen nicht verwandten Organismen zu kommen, und klinische Isolate sind häufig nicht miteinander verwandt. Die Wahrscheinlichkeit, dass Pilzresistenzen in großem Maßstab zu einer Abnahme der Empfindlichkeit führen, wie man dies von Bakterien kennt, ist gering. Eine Kreuzresistenz zwischen Azol-Antimykotika ist für Patienten beschrieben, die klinisch resistent gegen Clotrimazol waren. Mehrfach erhöhte MHK-Werte gegenüber Itraconazol wurden bisher nur bei im Labor selektierten Mutanten von *Aspergillus fumigatus* beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Verträglichkeit und Sicherheit von Itraconazol wurden 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

Die Plasmaspiegel zeigen sowohl bei Einmal- als auch Mehrfachgabe große interindividuelle Unterschiede.

Resorption:

Maximale Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffs werden innerhalb von 2–5 Stunden nach Einnahme erzielt. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol beträgt 55 %. Die maximale orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol wird erzielt, wenn die Kapseln direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung:

Itraconazol bindet zu 99,8 % an Plasmaproteine. Im Blut liegt Itraconazol zu 5 % zellgebunden vor, zu 95 % plasmaproteingebunden und nur zu 0,2 % in gelöster Form. Die Konzentration von Itraconazol im Vollblut beträgt 60 % der Konzentration im Plasma.

In keratinhaltigen Geweben, insbesondere in Haut und Nägeln, sind die Itraconazol-Konzentrationen bis zu 4-mal höher als die Plasmakonzentrationen. Die Elimination von Itraconazol aus der Haut und aus den Nägeln hängt von der Regeneration der Epidermis bzw. dem Wachstum der Nägel ab. Deshalb bleiben therapeutische Spiegel nach Absetzen einer mehrwöchigen Behandlung in der Haut über 2–4 Wochen und in den Nägeln über 6–9 Monate erhalten.

Itraconazol wird über Talgdrüsen und in einem geringen Ausmaß über Schweißdrüsen auf die Haut ausgeschieden. Es erreicht die Epidermis auch über die Keratinozyten des Stratum basale. Itraconazol dringt auch gut in andere Gewebe ein, die von Pilzinfektionen betroffen sein können. Die in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln gemessenen Konzentrationen waren 2- bis 3-mal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen.

Im Vaginalgewebe bleiben nach zweimaliger Gabe von 2 Kapseln an einem Tag therapeutische Spiegel über 2–3 Tage erhalten.

Nach einer 3-tägigen Therapie mit einmal täglich 2 Kapseln bleiben therapeutische Spiegel im Vaginalgewebe über 2 Tage erhalten.

Biotransformation:

Itraconazol wird in der Leber, vor allem über das CYP-3A4-Isoenzym metabolisiert. Einer der Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, das *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität aufweist wie Itraconazol. Die mittels Bioassay bestimmten Spiegel liegen daher etwa 3-fach höher als der mittels HPLC bestimmte Itraconazol-Spiegel.

Elimination:

Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol beträgt 17 Stunden nach Einmalgabe und steigt bei Mehrfachgabe auf 34–42 Stunden. Die Pharmakokinetik von Itraconazol ist nicht linear; der Wirkstoff reichert sich dementsprechend nach Mehrfachgabe im Plasma an. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 15 Tagen erreicht; die C_{max} beträgt 0,5 µg/ml nach Anwendung von 100 mg Itraconazol einmal täglich, 1,1 µg/ml nach Anwendung von 200 mg Itraconazol einmal täglich und 2,0 µg/ml nach Anwendung von 200 mg Itraconazol zweimal täglich. Die Plasmakonzentrationen von Itraconazol fallen nach Absetzen der Behandlung innerhalb von 7 Tagen auf Werte beinahe unterhalb der Nachweisgrenze. Aufgrund eines Sättigungsmechanismus während der Metabolisierung in der Leber nimmt die Itraconazol-Clearance bei höheren Dosierungen ab.

3–18 % der eingenommenen Dosis werden unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Im Urin liegen 0,03 % der eingenommenen Dosis unverändert vor.

In der Leber wird Itraconazol zu zahlreichen Metaboliten abgebaut, die mit dem Stuhl und dem Urin (etwa 40 %) ausgeschieden werden.

Spezielle Patientengruppen

Beeinträchtigung der Leberfunktion:

Itraconazol wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt. Eine orale Einzelgabe (100 mg Kapsel) wurde 12 Patienten mit Leberzirrhose und 6 gesunden Personen, welche als Kontrolle dienten, verabreicht. C_{max} , AUC und die terminale Halbwertszeit von Itraconazol wurden gemessen und zwischen den Gruppen verglichen. Die durchschnittliche C_{max} von Itraconazol war bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant (um 47 %) vermindert. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit war bei den Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den gesunden Personen verlängert (37 Stunden im Vergleich zu 16 Stunden). Insgesamt war die Exposition

gegenüber Itraconazol, basierend auf der AUC, zwischen den Patienten mit Leberzirrhose und den gesunden Personen vergleichbar. Es liegen keine Daten zu einer Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit Leberzirrhose vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

An neutropenischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren wurden zwei pharmakokinetische Studien, in denen die 5 mg/kg Itraconazol als Lösung zum Einnehmen einmal oder zweimal täglich verabreicht wurden, 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

In Studien zur subakuten und chronischen Toxizität wurden Nebenwirkungen in Nebennieren, Leber und Ovarien weiblicher Ratten beobachtet. Bei Ratten kam es zu Fettstoffwechselstörungen. Nicht klinische Studien ergaben keinen Hinweis auf die Entwicklung genetischer Mutationen. Die toxischen Effekte traten unter klinisch relevanten Plasmaspiegeln auf. Die klinische Bedeutung dieser in Tierstudien beobachteten Wirkungen ist nicht bekannt.

In präklinischen Studien zeigte sich bei männlichen Ratten nach einer 2-jährigen Behandlung eine höhere Inzidenz von Weichteilsarkomen. Das potenzielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Es gibt keinen Hinweis auf einen primären Einfluss von Itraconazol auf die Fertilität. In hohen Dosen führte Itraconazol bei Ratten und Mäusen zu einer erhöhten, dosisabhängigen maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität in Form schwerer Skelettanomalien; bei Mäusen in Form von Enzephalozelen und Makroglossie.

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
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.
Blisterpackungen mit 14, 28, 30 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

8. ZULASSUNGSNUMMER

63161.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.02.2006/02.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2012

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).