

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ITRAISDIN 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

ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln werden angewendet – wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam oder nicht geeignet ist, zur Behandlung folgender oberflächlicher Pilzinfektionen:

- 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

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

Bei Anwendung zur Behandlung der obigen Indikationen entspricht die therapeutische Wirkung einer 50 mg-Hartkapsel ITRAISDIN einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln.

Die empfohlene Dosis für ITRAISDIN entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Dosierungsempfehlungen für ITRAISDIN bei Erwachsenen für die jeweilige Indikation lauten wie folgt:

Siehe Tabelle 1

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.

Siehe Tabelle 2

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

Tabelle 1

Oberflächliche Mykosen (von Haut, Schleimhaut, Augen)		
Anwendungsgebiet	Dosierung ITRAISDIN 50 mg Hartkapsel	Behandlungsdauer
<b>Pityriasis versicolor</b>	2 Hartkapseln einmal täglich	7 Tage
<b>Tinea corporis, Tinea cruris</b>	1 Hartkapsel einmal täglich oder 2 Hartkapseln einmal täglich	2 Wochen 7 Tage
<b>Dermatomykose der Handflächen und Fußsohlen (Tinea manus, Tinea pedis)</b>	1 Hartkapsel einmal täglich oder 2 Hartkapseln zweimal täglich	4 Wochen 7 Tage
<b>Dermatomykose der Nägel (Tinea unguium)</b>	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.

Tabelle 2

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

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

Siehe Tabelle 3

Zur Behandlung von Hautinfektionen werden die optimalen klinischen und mykologischen Wirkungen 1 bis 4 Wochen, bei Pilzerkrankungen der Nägel 6 bis 9 Monate nach Absetzen der Behandlung erreicht. Dies liegt daran, dass die Elimination von Itraconazol aus der Haut, den Nägeln und den Schleimhäuten langsamer verläuft als aus dem Plasma.

#### Besondere Patientengruppen

##### Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Itraconazol Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Anwendung von Itraconazol Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen ist nicht empfohlen, bis bestimmt wurde, ob der mögliche Nutzen das potentielle Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.4). 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

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 (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

##### Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

##### Beeinträchtigung der Leber

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber vor. Bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten (Siehe Abschnitt 5.2 *Pharmakokinetische Eigenschaften – Besondere Patientengruppen, Beeinträchtigung der Leber*).

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Anwendung von einigen CYP3A4-Substraten mit Itraconazol ist

Tabelle 3

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

## ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln



kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und kann zu einer Verstärkung oder Verlängerung sowohl der therapeutischen Wirkungen als auch der Nebenwirkungen führen, und zwar in einem Ausmaß, das zu einer potentiell schwerwiegenden Situation führen könnte. Erhöhte Plasmakonzentrationen einiger dieser Wirkstoffe können zum Beispiel zu einer QT-Verlängerung und zu ventrikulären Tachyarrhythmien führen, einschließlich des Auftretens von Torsade de pointes, einer potentiell tödlichen Arrhythmie. Spezifische Beispiele sind in Abschnitt 4.5 *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen* aufgeführt. Diese beinhalten:

<b>Analgetika; Anästhetika</b>
Mutterkornalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethylergometrin)
<b>Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung</b>
Isavuconazol
<b>Anthelminthika; Antiprotozoika</b>
Halofantrin
<b>Antihistaminika zur systemischen Anwendung</b>
Astemizol Mizolastin Terfenadin
<b>Antineoplastische Wirkstoffe</b>
Irinotecan
<b>Antithrombotische Wirkstoffe</b>
Dabigatran Ticagrelor
<b>Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung</b>
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)
<b>Kardiovaskuläres System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)</b>
Aliskiren Dronedaron Nisoldipin Bepridil Eplerenon Chinidin Disopyramid Ivabradin Ranolazin Dofetilid Lercanidipin Sildenafil (pulmonale Hypertonie)

**Gastrointestinale Arzneimittel, einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/ Antinfektiva; 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 nicht an Patienten mit Anzeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese verabreicht werden, außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerwiegender Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Itraconazol darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen (siehe Abschnitt 4.6).

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

Für die in Abschnitt 4.1 aufgeführten Indikationen entspricht die therapeutische Wirkung einer 50 mg-Hartkapsel ITRAISDIN, einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für ITRAISDIN 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. Itraconazol sollte Patienten, die auf andere Azole allergisch reagieren, nur mit Vorsicht verschrieben werden.

**Kardiale Wirkungen**

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die intravenöse Anwendung von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung. 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 Gesamtdosis, 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 vorbestehen-

de 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 begrenzte 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 ITRAISDIN 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).

#### **Erniedrigte Azidität des Magens**

*In vitro*-Dissolutionsstudien haben gezeigt, dass für die Itraconazol-Wirkstofffreisetzung aus ITRAISDIN 50 mg keine saure Umgebung notwendig ist und dass die Dissolution minimal ist, bis der pH-Wert 6 erreicht oder darüber liegt. Es wurden jedoch keine gezielten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt, um den Einfluss von Arzneimitteln, die die Azidität des Magens beeinflussen, auf die Resorptionseigenschaften von ITRAISDIN 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.

#### **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 einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder einer Therapie mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

#### **Nierenfunktionsbeeinträchtigung**

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor. Die Itraconazol-Exposition kann bei einigen Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung 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 rezidiv gefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

#### **Neuropathie**

Falls das Auftreten eine 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, *Hyper-*

*cum 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 ITRAISDIN 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. Gleichermaßen 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 antitumorische 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.

#### Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können

Itraconazol und sein Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol können die Verstoffwechslung 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 Dosisreduzierung. Gegebenenfalls sollten die Plasmakonzentrationen bestimmt werden.

Siehe Tabelle 4 und Tabelle 5 auf Seite 5

Tabelle 4: Beispiele für Wechselwirkungen von Arzneimitteln. 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 (Per Orale [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)
<b>Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel</b>		
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
<b>Antiepileptika</b>		
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
<b>Antineoplastische Wirkstoffe</b>		
Idelalisib	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Idelalisib die Konzentrationen von Itraconazol erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
<b>Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung</b>		
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
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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel (Per Orale [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)
<b>Kalziumkanalblocker</b>		
Diltiazem	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Diltiazem die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
<b>Respiratorisches System: Andere Produkte für das respiratorische System</b>		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
<b>Sonstiges</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Johanniskraut die Konzentration von Itraconazol verringert.	Nicht empfohlen

Tabelle 5: 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)
<b>Analgetika; Anästhetika</b>		
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
<b>Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung</b>		
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
Delamanid	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Delamanid erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
<b>Antiepileptika</b>		
Carbamazepin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Carbamazepin erhöht.	Nicht empfohlen
<b>Entzündungshemmende und antirheumatische Arzneimittel</b>		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam ↓	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
<b>Anthelminthika; Antiprotozoika</b>		
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
<b>Antihistaminika zur systemischen Anwendung</b>		
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
Bilastin, Rupatadin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Fortsetzung der Tabelle

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)
<b>Antineoplastische Wirkstoffe</b>		
Irinotecan	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten erhöht.	Kontraindiziert
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, 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
Olaparib 100 mg	Olaparib ↑	Nicht empfohlen
Alitreinoin (oral), Bortezomib, Brentuximab-Vedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib	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
<b>Antithrombotische Wirkstoffe</b>		
Dabigatran, Ticagrelor	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Apixaban, 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
<b>Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung</b>		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Konzentrationen von Paritaprevir erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Simeprevir, 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
<b>Kardiovaskuläres System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)</b>		
Bepriidil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, 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
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
<b>Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen</b>		
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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

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)
<b>Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen</b>		
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
Fluticason nasal	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von nasal verabreichtem Fluticason erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
<b>Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes</b>		
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
<b>Gastrointestinale Arzneimittel, einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Brechreiz; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen funktionelle gastrointestinale Störungen</b>		
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
<b>Immunsuppressiva</b>		
Sirolimus (Rapamycin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Sirolimus erhöht.	Nicht empfohlen
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
<b>Lipidmodifizierende Wirkstoffe</b>		
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: $C_{max}$ ↔ AUC ↑	Nicht empfohlen
<b>Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)</b>		
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 $C_{max}$ ↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam $C_{max}$ ↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Buspiron 10 mg	Buspiron ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
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
<b>Respiratorisches System: Andere Produkte für das respiratorische System</b>		
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
<b>Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; andere gynäkologische Arzneimittel</b>		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	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)
<b>Urologika</b>		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
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.
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
<b>Sonstige Arzneimittel und andere Substanzen</b>		
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.
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 Itraconazol-Therapie folgt.

#### Stillzeit

Itraconazol geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es sollte entschieden werden, entweder das Stillen oder aber die Itraconazol-Therapie abzubrechen 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).

Siehe Tabelle 6

##### 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.

##### ITRAISDIN Hartkapseln

In einer 12-wöchigen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit, die mit den ITRAISDIN-

Tabelle 6

<b>Nebenwirkungen</b>	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<i>Selten</i>	Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen*
<i>Selten</i>	Serum-Krankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<i>Selten</i>	Hypertriglyzeridämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>Selten</i>	Tremor, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysgeusie
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Selten</i>	Sehstörungen (einschließlich Diplopie und verschwommenes Sehen)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
<i>Selten</i>	Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus
<b>Herzkrankungen</b>	
<i>Selten</i>	Kongestives Herzversagen*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<i>Selten</i>	Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	
<i>Häufig</i>	Abdominalschmerz, Übelkeit
<i>Gelegentlich</i>	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz
<i>Selten</i>	Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Anormale Leberfunktion
<i>Selten</i>	schwerwiegende Lebertoxizität (einschließlich einiger Fälle von tödlichem akutem Leberversagen)*, Hyperbilirubinämie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus
<i>Selten</i>	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensibilität
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
<i>Selten</i>	Pollakisurie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Menstruationsstörungen
<i>Selten</i>	Erektile Dysfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<i>Selten</i>	Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
<i>Selten</i>	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

\* siehe Abschnitt 4.4

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 ITRAISDIN-Gruppe und der Gruppe die herkömmliches Itraconazol erhielt. Das Sicherheitsprofil der ITRAISDIN-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 Knochenkrankungen:** Myalgie, Arthralgie

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Harninkontinenz

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

**Untersuchungen:** Alanin-aminotransferase 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) 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- $\alpha$ -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 ITRAISDIN 50 mg 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- $\alpha$ -Demethylase (das Zielenzym) verantwortlich ist
- Punktmutationen in *ERG11*, die eine reduzierte 14- $\alpha$ -Demethylase-Affinität für Itraconazol zur Folge haben
- Überexpression von Arzneimitteltransportern, die einen erhöhten Abtransport von Itraconazol aus Pilzzellen zur Folge haben (z. B. Eliminierung 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 zwin-

gend 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)	
	$\leq S$ (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 MIC<sub>90</sub> < 1 mg Itraconazol/l. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der *in-vitro*-Empfindlichkeit und der klinischen Wirksamkeit.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aspergillus spp.</i> <sup>1</sup>
<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> <sup>2</sup>
<i>Candida krusei</i>
Inhärent resistente Organismen
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

<sup>1</sup> Es gibt Berichte über Itraconazol-resistente *Aspergillus fumigatus*-Stämme.

<sup>2</sup> 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-Wirkstoff-freisetzung aus ITRAISDIN 50 mg 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 ITRAISDIN 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 ITRAISDIN 50 mg Formulierung 181 %. In dieser Studie betrug die  $F_{rel}$  für die ITRAISDIN 50 mg Hartkapselformulierung 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 ITRAISDIN 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 ITRAISDIN 50 mg-Formulierung erheblich geringer als bei der herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Formulierung, mit Werten von 27,8 % bzw. 51,2 % für  $AUC_{0-tlast}$  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.

#### 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 Verteilungsvolumen (> 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 CYP3A4 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

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

**Nierenfunktionsbeeinträchtigung:** Es liegen nur unzureichende Daten über die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung 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, Natriumstärkeglykolat (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei), Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Hartkapselhülle: Gelatine, Brillantblau FCF (E 133) und Titandioxid.

Druckfarbe: Schwarz (SW-9008), bestehend aus Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II, III)-oxid (E 172) und gereinigtem Wasser.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Flaschen: 3 Jahre  
OPA/AI/PVC 25/45/60//AI-Blisterpackung: 3 Jahre  
PVC/PE/PVdC 250/30/90//AI-Blisterpackung: 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.

#### OPA/AI/PVC//AI-Blisterpackung

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

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

#### PVC/PE/PVdC//AI-Blisterpackung

Nicht über 25 °C lagern.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/AI/PVC//AI-Blisterpackung und PVC/PE/PVdC//AI-Blisterpackung.  
Packungsgrößen: 4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 60.

HDPE-Flasche mit weißem PP-Kindersicherheitsverschluss und Heißsiegelzwischenlage.  
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

ISDIN GmbH  
Luise-Ullrich-Str. 20  
80636 München  
Deutschland

# ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

83943.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**Datum der Erteilung der Zulassung:  
16/08/2013**10. STAND DER INFORMATION**

04/2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service
------------------

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt