

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 179 mg Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche, rote, blickdichte Hartgelatine kapsel (Größe 0)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oberflächliche Mykosen

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln sind - wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam ist - zur Behandlung folgender Pilzinfektionen angezeigt:

- Vulvovaginale Candidose
- Orale Candidose
- 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-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln sind zur Behandlung von systemischen Mykosen angezeigt:

- Candidose
- Aspergillose
- Nicht-meningealer Kryptokokkose (bei immunsupprimierten Patienten mit Kryptokokkose und allen Patienten mit Kryptokokkose des zentralen Nervensystems sind *Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln* nur angezeigt, wenn die Therapien der ersten Wahl ungeeignet erscheinen oder unwirksam sind)
- Histoplasmose
- Sporotrichose
- Paracoccidioidomykose
- Blastomykose
- andere selten auftretende systemische oder tropische Mykosen

Itraconazol-ratiopharm[®] 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 auf Grund einer Nierenschädigung oder aus anderen Unverträglichkeitsgründen kontraindiziert sind.

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gynäkologische Infektionen		
Indikation	Dosierung	Behandlungsdauer
Vulvovaginale Candidose	2 Hartkapseln am Morgen und 2 Hartkapseln am Abend (entspricht 200 mg Itraconazol am Morgen und 200 mg Itraconazol am Abend) Die Einnahme kann auch am Abend begonnen und am nächsten Morgen beendet werden.	für 1 Tag

Oberflächliche Mykosen (der Haut, der Schleimhäute, der Augen)		
Indikation	Dosierung	Behandlungsdauer
Orale Candidose	1 Hartkapsel 1 x täglich (entspricht 100 mg Itraconazol pro Tag)	2 Wochen
Dermatomykosen	2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag) oder 1 Hartkapsel 1 x täglich (entspr. 100 mg Itraconazol pro Tag)	7 Tage oder 2 Wochen
Dermatomykosen der Handinnenflächen und Fußsohlen	2 Hartkapseln 2 x täglich (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) oder 1 Hartkapsel 1 x täglich (entspr. 100 mg Itraconazol pro Tag)	7 Tage oder 4 Wochen
Pityriasis versicolor	2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag)	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	2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag)	3 Wochen

Onychomykosen, verursacht durch Dermatophyten und/oder Hefepilze	
Intervalltherapie (Einnahme mit Unterbrechung)	Dosierung und Behandlungsdauer
	Eine Intervalltherapie beinhaltet das folgende Dosierungsschema: 2 x täglich 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) für eine Woche. Intervallbehandlungen werden immer durch ein 3-wöchiges, einnahmefreies Intervall unterbrochen (siehe beigefügte Tabelle). Zwei Intervallbehandlungen werden für Fingernagelinfektionen empfohlen und drei Intervallbehandlungen für Fußnagelinfektionen. Das klinische Ansprechen wird sich zeigen, wenn der Nagel nach Beendigung der Behandlung wieder nachwächst.
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 von 3 Monaten nicht überschritten werden.	

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Hinweis: Um ein gutes Ergebnis zu erreichen, sollte der erkrankte Nagelbereich vor Behandlungsbeginn möglichst wenig traumatisierend (z. B. mit Harnstoffsalben) entfernt werden.

Lokalisation der Onychomykose	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8	Woche 9
Fußnägel mit oder ohne Fingernagelbeteiligung	Intervall 1	Itraconazol-freie Wochen			Intervall 2	Itraconazol-freie Wochen			Intervall 3
Nur Fingernägel	Intervall 1	Itraconazol-freie Wochen			Intervall 2				
kontinuierliche Therapie (Einnahme ohne Unterbrechung)	Dosierung			Behandlungsdauer					
	2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag)			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 von *Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln* erreicht.

Systemmykosen			
Anwendungsgebiet	Dosierung	Behandlungsdauer ¹	Bemerkungen
Aspergillose	2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag)	2-5 Monate	Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 x täglich (morgens und abends) 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) erhöhen.
Candidose	1 bis 2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 100-200 mg Itraconazol pro Tag)	3 Wochen - 7 Monate	Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 x täglich (morgens und abends) 2 Hartkapseln (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) erhöhen.
Nicht-meningeale Kryptokokkose	2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 200 mg Itraconazol pro Tag)	2 Monate - 1 Jahr	In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt.
Kryptokokken-Meningitis	2 Hartkapseln 2 x täglich (morgens und abends) (entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag)	8-10 Wochen	In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt. Erhaltungstherapie: siehe Abschnitt 4.4.
Histoplasmose	2 Hartkapseln 1 x täglich bis 2 Hartkapseln 2 x täglich (morgens und abends) (entspr. 200-400 mg Itraconazol pro Tag)	8 Monate	
Blastomykose	1 Hartkapsel 1 x täglich bis 2 Hartkapseln 2 x täglich (morgens und abends) (entspr. 100-400 mg Itraconazol pro Tag)	6 Monate	
Lymphokutane und kutane Sporotrichose	1 bis 2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 100 bzw. 200 mg Itraconazol pro Tag) (umschriebene Läsionen) oder 2 Hartkapseln 2 x täglich	3-6 Monate	

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

	(entspr. 400 mg Itraconazol pro Tag) (großflächige Läsionen)		
Paracoccidiodomykose	1 Hartkapsel 1 x täglich (entspr. 100 mg Itraconazol pro Tag)	6 Monate	Es liegen keine Daten bezüglich der Wirksamkeit von <i>Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln</i> in der angegebenen Dosierung zur Behandlung einer Paracoccidiodomykose bei AIDS-Patienten vor.
Chromomykose	1 bis 2 Hartkapseln 1 x täglich (entspr. 100-200 mg Itraconazol pro Tag)	6 Monate	

¹ Die Behandlungsdauer sollte in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen angepasst werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter gastrointestinaler Motilität

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Pilzinfektionen oder bei der Anwendung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit gestörter gastrointestinaler Motilität sollten die Patienten sorgfältig überwacht und gegebenenfalls ein therapeutisches Drug-Monitoring in Betracht gezogen werden, sofern verfügbar.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von *Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln* bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Ältere Patienten

Für die Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten liegen nur unzureichende Daten vor, so dass der Gebrauch nicht empfohlen werden kann, außer der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen nur begrenzt Daten vor. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein und große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Deshalb sollte dieses Arzneimittel bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht gegeben werden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann, nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit, in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln sind zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sollten direkt nach dem Essen mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser) eingenommen werden, um eine maximale Resorption zu erreichen.

Die Hartkapseln sollten unzerkaut geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Itraconazol darf Patienten mit Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion, wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz, außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerer Infektionen, nicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Itraconazol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (außer in lebensbedrohlichen Fällen) (siehe Abschnitt 4.6).

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol einnehmen, sollten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden. Die wirksame Verhütungsmethode sollte bis zur ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit einer Reihe von CYP3A4-Substraten ist kontraindiziert, wie z. B. unten aufgeführt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)		
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol		
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin		
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastika		
Irinotecan	Venetoclax (bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitratonsphase von Venetoclax)	
Antithrombotika		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)		
Kardiovaskuläres System (Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Antihypertensiva; Beta-Blocker; Calciumkanalblocker; Herztherapeutika; Diuretika)		
Aliskiren	Eplerenon	Chinidin
Bepidil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (pulmonale Hypertonie)
Dofetilid	Lercanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Arzneimittel bei gastrointestinalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit; Laxanzien; Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Immunsuppressiva		
Voclosporin		
Arzneimittel zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapin	Triazolam
Urologika		

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz)
Dapoxetin	Fesoterodin (bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz)	Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren)
Sonstige Arzneimittel und Substanzen		
Colchicin (bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz)	Eliglustat (bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, bei intermediären oder extensiven CYP2D6-Metabolisierern, die einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor anwenden)	

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter gastrointestinaler Motilität

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Pilzinfektionen oder bei der Anwendung zur Prophylaxe von Pilzinfektionen bei Patienten mit gestörter gastrointestinaler Motilität sollten die Patienten sorgfältig überwacht und gegebenenfalls ein therapeutisches Drug-Monitoring in Betracht gezogen werden, sofern verfügbar.

Kreuzüberempfindlichkeit

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

Kardiale Wirkungen

Eine Untersuchung an gesunden Probanden hat ergeben, dass die intravenöse Gabe von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction führte, diese Veränderungen gingen bis zur nächsten intravenösen Gabe wieder zurück. Für orale Darreichungsformen ist die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen unbekannt.

Es wurde gezeigt, dass Itraconazol negativ inotrope Effekte hat und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol in Verbindung gebracht. Da in Spontanberichten häufiger bei einer Gesamttagesdosis von 400 mg über Herzinsuffizienz berichtet wurde als bei niedrigeren Tagesdosen, ist anzunehmen, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der verabreichten Gesamttagesdosis von Itraconazol ansteigen 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 (z. B. Gesamttagesdosen) und die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie koronare Herzkrankheit und/oder Herzklappenerkrankung, schwere Lungenerkrankungen, wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, 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 während der Behandlung sollte auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz geachtet 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. Zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern (siehe Abschnitt 4.5) wegen des erhöhten Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz vorsichtig erfolgen.

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 Arzneimittel ein. Einige Patienten wiesen keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige dieser Fälle wurden innerhalb des ersten Behandlungsmonats beobachtet, einige davon innerhalb der ersten Woche der Behandlung. 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 gefärbter Urin mitzuteilen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung sofort gestoppt und die Leberfunktion überprüft werden.

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Bei 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 diesen Fällen ist eine Überwachung der Leberenzyme notwendig.

Erniedrigte Azidität des Magens

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus *Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln* beeinträchtigt. Bei gleichzeitiger Behandlung mit säureneutralisierenden Arzneimitteln (z. B. Aluminiumhydroxid) sollten diese mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach der Einnahme von *Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln* eingenommen werden. Patienten mit Achlorhydrie, bestimmte AIDS-Patienten oder Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion (z. B. H₂-Antagonisten, Inhibitoren der Protonenpumpe) einnehmen, sollten *Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln* mit einem nicht-diätetischen Cola-Getränk einnehmen. Der Serumspiegel von Itraconazol sollte überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die klinischen Daten zur Anwendung von Itraconazol bei pädiatrischen Patienten sind begrenzt. Itraconazol sollte bei pädiatrischen Patienten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten

Die klinischen Daten zur Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten sind begrenzt. Itraconazol sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Im Allgemeinen wird empfohlen, bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten das häufigere Auftreten einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion, von Begleiterkrankungen oder von weiteren Arzneimitteltherapien zu berücksichtigen.

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 Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, Patienten mit Leberinsuffizienz während der Einnahme von Itraconazol sorgfältig zu überwachen. Bei der Entscheidung über einen Therapiebeginn mit anderen Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wird empfohlen, die verlängerte Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol zu beachten, die in einer klinischen Studie mit oralen Einzeldosen von Itraconazol Kapseln bei Patienten mit Zirrhose beobachtet wurde.

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

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bezüglich der Anwendung von oral zugeführtem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein. Große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). In dieser Patientengruppe ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

Hörverlust

Bei Patienten, welche eine Itraconazolbehandlung 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.

Immunsupprimierte Patienten

Bei bestimmten immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen) 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-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln* zur Einleitung der Behandlung von Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektion einzusetzen.

Patienten mit AIDS

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.

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Zystische Fibrose

Bei Patienten mit zystischer Fibrose zeigte sich eine Variabilität bei den therapeutischen Konzentrationen von Itraconazol, wenn die Lösung zum Einnehmen in einer Steady-state-Dosierung von 2,5 mg/kg zweimal täglich verabreicht wurde. Etwa 50 % der Studienteilnehmer über 16 Jahren erreichten Steady-state-Konzentrationen von > 250 ng/ml, jedoch keiner der Patienten unter 16 Jahren. Falls ein Patient nicht auf Itraconazol-Kapseln anspricht, ist ein Wechsel auf eine andere Therapie zu erwägen.

Neuropathie

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

Kreuzresistenz

Falls bei einer systemischen Candidose Fluconazol-resistente Stämme von *Candida*-Spezies vermutet werden, kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese gegen Itraconazol empfindlich sind. Folglich muss ihre Empfindlichkeit vor Beginn der Behandlung mit Itraconazol getestet werden.

Wechselwirkungspotenzial

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Itraconazol kann zu Änderungen der Wirksamkeit oder Sicherheit von Itraconazol und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Zum Beispiel kann die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit CYP3A4-induzierenden Wirkstoffen zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Itraconazol und damit zu Therapieversagen führen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit einigen Substraten von CYP3A4 zum Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel sowie zu schwerwiegenden und/oder potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen, wie z. B. zu QT-Verlängerung und ventrikulären Tachyarrhythmien einschließlich des Auftretens von Torsade de pointes, einer potenziell tödlichen Arrhythmie. Weitere Informationen hinsichtlich schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, die bei erhöhter Plasmakonzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels auftreten können, sollten der Fachinformation des entsprechenden Arzneimittels entnommen werden. Für Hinweise, die die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln betreffen, die in Kombination mit Itraconazol kontraindiziert, nicht empfohlen oder mit Vorsicht anzuwenden sind, siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

Austauschbarkeit

Es wird nicht empfohlen, Itraconazol-Kapseln und Itraconazol als Lösung zum Einnehmen gegeneinander auszutauschen, da bei gleicher Dosierung die Arzneimittelexposition bei Einnahme der oralen Lösung größer ist als bei Einnahme der Kapseln.

Sonstige Bestandteile

Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Itraconazol wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Andere Substanzen, die entweder den gleichen metabolischen Abbauweg nutzen oder die CYP3A4-Aktivität verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, ein P-Glykoprotein-Inhibitor und auch ein Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Inhibitor.

Itraconazol kann die Pharmakokinetik anderer Substanzen beeinflussen, die ebenfalls diesen metabolischen Abbau- oder Protein-Transporter-Weg haben.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind, nach Arzneimittelklassen geordnet, Beispiele von Arzneimitteln aufgeführt, die die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können. Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen von Itraconazol beeinflusst werden können, sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt. Aufgrund der Anzahl an Wechselwirkungen sind die potenziellen Veränderungen hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit der interagierenden Arzneimittel dort nicht enthalten. Die Aufzählung der Beispiele interagierender Arzneimittel in den folgenden Tabellen ist nicht vollständig. Deshalb sollte die Fachinformation jedes Arzneimittels, welches zusammen mit Itraconazol angewendet wird, auf Stoffwechselwege, Wechselwirkungen, potenzielle Risiken und spezifische Maßnahmen zur gleichzeitigen Anwendung geprüft werden.

Die in diesen Tabellen beschriebenen Wechselwirkungen werden unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des interagierenden Arzneimittels als „Kontraindiziert“, „Nicht empfohlen“ oder „Mit Vorsicht anzuwenden“ kategorisiert (für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Wechselwirkungspotenzial der aufgeführten Arzneimittel wurde im Rahmen von pharmakokinetischen Studien am Menschen mit Itraconazol und/oder pharmakokinetischen Studien am Menschen mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) und/oder von *in-vitro*-Daten beurteilt:

- Kontraindiziert: Das Arzneimittel darf unter keinen Umständen gleichzeitig mit Itraconazol und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Itraconazol gegeben werden.

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

- Nicht empfohlen: Die Anwendung des Arzneimittels während und bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Itraconazol sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die potenziell erhöhten Nebenwirkungsrisiken. Lässt sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen oder Symptome für verstärkte oder verlängerte Wirkungen oder Nebenwirkungen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels empfohlen. Erforderlichenfalls ist die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu bestimmen.
- Mit Vorsicht anwenden: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome für verstärkte oder verlängerte Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen. Erforderlichenfalls ist dessen Dosis zu reduzieren. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu bestimmen.

Die in diesen Tabellen aufgeführten Wechselwirkungen wurden in Studien beschrieben, die mit den empfohlenen Dosen von Itraconazol durchgeführt wurden. Allerdings kann das Ausmaß der Wechselwirkung von der angewendeten Itraconazol-Dosis abhängen. Bei einer höheren Dosis oder einem kürzeren Dosierungsintervall kann es zu einer stärkeren Wechselwirkung kommen. Eine Extrapolation der Beobachtungen im Hinblick auf andere Dosierungsszenarien oder andere Arzneimittel sollte mit Bedacht erfolgen.

Sobald die Behandlung beendet wird, sinkt die Plasmakonzentration von Itraconazol in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf eine fast nicht nachweisbare Konzentration. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Personen, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann die Abnahme der Plasmakonzentration noch langsamer verlaufen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Einleitung einer Therapie mit Arzneimitteln, deren Metabolismus von Itraconazol beeinflusst wird, wichtig (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Beispiele für Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, geordnet nach Arzneimittelklassen

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittel- klasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Itraconazolspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel		
Isoniazid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Isoniazid die Konzentration von Itraconazol senkt.	Nicht empfohlen
Rifampicin 600 mg oral einmal täglich	Itraconazol AUC ↓	Nicht empfohlen
Rifabutin 300 mg oral einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Nicht empfohlen
Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich	Itraconazol C _{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Mit Vorsicht anwenden
Erythromycin 1 g	Itraconazol C _{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Mit Vorsicht anwenden
Clarithromycin 500 mg oral zweimal täglich	Itraconazol C _{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin, Phenobarbital	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol senken.	Nicht empfohlen
Phenytoin 300 mg oral einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Nicht empfohlen
Antineoplastika		
Idelalisib	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Idelalisib die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol erhöhen.	Kontraindiziert
Efavirenz 600 mg	Itraconazol C _{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxyitraconazol C _{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Nicht empfohlen

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Nevirapin 200 mg oral einmal täglich	Itraconazol C _{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Nicht empfohlen
Cobicistat, Darunavir (geboostert), Elvitegravir (geboostert mit Ritonavir), Fosamprenavir (geboostert mit Ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (geboostert mit Ritonavir)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentration von Itraconazol erhöhen.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir 800 mg oral dreimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Calciumkanalblocker		
Diltiazem	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Diltiazem die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Antacida (Aluminium-, Calcium-, Magnesium- oder Natriumhydrogencarbonat), H ₂ -Rezeptorantagonisten (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Protonenpumpen-Inhibitoren (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol)	Itraconazol C _{max} ↓, AUC ↓	Mit Vorsicht anwenden
Respiratorisches System: Sonstige Arzneimittel zur Behandlung des Respirationstrakts		
Lumacaftor/Ivacaftor 200/250 mg oral zweimal täglich	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
Sonstige		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Johanniskraut die Konzentration von Itraconazol senkt.	Nicht empfohlen

Tabelle 2: Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol beeinflusst werden können, geordnet nach Arzneimittelklassen

Beispiele für Arzneimittel (orale Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Arzneimittelklasse	Erwartete/potenzielle Wirkung auf den Arzneimittelspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Änderung; ↓ = Abnahme)	Klinische Anmerkung (siehe oben für weitere Informationen sowie Abschnitte 4.3 und 4.4)
Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Eletriptan, Fentanyl	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Alfentanil, Buprenorphin (i. v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon 10 mg oral	Oxycodon oral: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-fach	Mit Vorsicht anwenden
Oxycodon 0,1 mg/kg i. v.	Oxycodon i. v.: AUC ↑ 51 %	Mit Vorsicht anwenden
Antibiotika zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Isavuconazol erhöht.	Kontraindiziert
Bedaquilin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Bedaquilin erhöht.	Nicht empfohlen
Rifabutin 300 mg oral einmal täglich	Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß unbekannt)	Nicht empfohlen
Clarithromycin 500 mg oral zweimal täglich	Clarithromycin-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Delamanid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Delamanid erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antiepileptika		
Carbamazepin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Carbamazepin erhöht.	Nicht empfohlen
Antiphlogistika und Antirheumatika		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C _{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Mit Vorsicht anwenden
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Halofantrin erhöht.	Kontraindiziert
Artemether/Lumefantrin, Praziquantel	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Chinin 300 mg	Chinin C _{max} ↔, AUC ↑ 96 %	Mit Vorsicht anwenden
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Ebastin 20 mg	Ebastin C _{max} ↑ 2,5-fach, AUC ↑ 6,2-fach Carebastin C _{max} ↔, AUC ↑ 3,1-fach	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatadin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antineoplastika		
Irinotecan	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten erhöht.	Kontraindiziert
Venetoclax	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Venetoclax erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitration-phase von Venetoclax. Ansonsten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Siehe Venetoclax Fachinformation.
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temozolomid, Temsirolimus, Trastuzumab Emtansin, Vincaalkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel mit Ausnahme von Cabazitaxel und Regorafenib erhöht. Bei der Exposition von Cabazitaxel wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden, dafür zeigten die Ergebnisse eine hohe Variabilität. Bei Regorafenib ist davon auszugehen, dass die AUC abnimmt (anhand der Schätzung für die aktive funktionelle Gruppe).	Nicht empfohlen
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib C _{max} ↑ 3,2-fach, AUC ↑ 6,7-fach	Nicht empfohlen
Entrectinib	Entrectinib C _{max} ↑ 73%, AUC ↑ 6,0-fach	Nicht empfohlen
Olaparib 100 mg	Olaparib C _{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-fach	Nicht empfohlen
Talazoparib	Talazoparib C _{max} ↑ 40%, AUC ↑ 56%	Nicht empfohlen
Alitretinoin (oral), Bortezomib, Brentuximab Vedotin, Erlotinib,	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral)		
Busulfan 1 mg/kg alle 6 Stunden	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Mit Vorsicht anwenden
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Mit Vorsicht anwenden
Antithrombotika		
Dabigatran, Ticagrelor	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cilostazol, Cumarine (z. B. Warfarin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Konzentration von Paritaprevir erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Tenofoviralafenamid, Tenofoviridisoproxil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cobicistat, Elvitegravir (geboostert mit Ritonavir), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Indinavir 800 mg oral dreimal täglich	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Kardiovaskuläres System (Arzneimittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Antihypertensiva; Beta-Blocker; Calciumkanalblocker; Herztherapeutika; Diuretika)		
Bepidil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenon, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Aliskiren 150 mg	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-fach, AUC ↑ 6,5-fach	Kontraindiziert
Chinidin 100 mg	Chinidin C_{max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-fach	Kontraindiziert
Felodipin 5 mg	Felodipin C_{max} ↑ 7,8-fach, AUC ↑ 6,3-fach	Nicht empfohlen
Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Bosentan, Diltiazem, Guanfacin, Sonstige Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin), Verapamil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Digoxin 0,5 mg	Digoxin C_{max} ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Mit Vorsicht anwenden
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-fach, AUC ↑ 2,2-fach	Mit Vorsicht anwenden
Corticosteroide zur systemischen Anwendung; Arzneimittel gegen obstruktive Atemwegserkrankungen		
Ciclesonid, Salmeterol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Salmeterol und des aktiven Metaboliten von Ciclesonid erhöht.	Nicht empfohlen
Budesonid 1 mg zur Inhalation als Einzeldosis	Budesonid zur Inhalation C_{max} ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-fach; Budesonid-Konzentration	Mit Vorsicht anwenden

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

	(andere Formulierungen) ↑	
Dexamethason 5 mg i. v. Dexamethason 4,5 mg oral	Dexamethason i. v.: $C_{max} \leftrightarrow$, AUC ↑ 3,3-fach Dexamethason oral: $C_{max} \uparrow 69\%$, AUC ↑ 3,7-fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason 1 mg zur Inhalation zweimal täglich	Fluticason-Konzentration (zur Inhalation) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon oral $C_{max} \uparrow 92\%$, AUC ↑ 3,9-fach Methylprednisolon i. v. AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason nasal	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von nasal angewendetem Fluticason erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Antidiabetika		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid $C_{max} \uparrow 47\%$, AUC ↑ 41 %	Mit Vorsicht anwenden
Saxagliptin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Saxagliptin erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel bei gastrointestinalen Störungen einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Übelkeit; Laxanzien; Arzneimittel bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen		
Cisaprid, Naloxegol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Domperidon 20 mg	Domperidon $C_{max} \uparrow 2,7$ -fach, AUC ↑ 3,2-fach	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Immunsuppressiva		
Voclosporin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Voclosporin erhöht.	Kontraindiziert
Sirolimus (Rapamycin)	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Sirolimus erhöht.	Nicht empfohlen
Ciclosporin, Tacrolimus	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Tacrolimus 0,03 mg/kg i. v. als Einzeldosis	Tacrolimus-Konzentration (i. v.) ↑	Mit Vorsicht anwenden
Arzneimittel zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels		
Lomitapid	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Lomitapid erhöht.	Kontraindiziert
Lovastatin 40 mg	Lovastatin $C_{max} \uparrow 14,5$ - bis > 20-fach, AUC ↑ 14,8- bis > 20-fach Lovastatinsäure $C_{max} \uparrow 11,5$ - bis 13-fach, AUC ↑ 15,4- bis 20-fach	Kontraindiziert
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsäure $C_{max} \uparrow 17$ -fach, AUC ↑ 19-fach	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatinsäure: $C_{max} \leftrightarrow$ bis ↑ 2,5-fach, AUC ↑ 40 % bis 3-fach	Nicht empfohlen
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Midazolam 7,5 mg oral	Midazolam oral $C_{max} \uparrow 2,5$ - bis 3,4-fach, AUC ↑ 6,6- bis 10,8-fach	Kontraindiziert
Triazolam 0,25 mg	Triazolam $C_{max} \uparrow$, AUC ↑	Kontraindiziert

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-fach	Mit Vorsicht anwenden
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol C_{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Mit Vorsicht anwenden
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
Buspiron 10 mg	Buspiron C_{max} ↑ 13,4-fach, AUC ↑ 19,2-fach	Mit Vorsicht anwenden
Midazolam 7,5 mg i. v.	Midazolam 7,5 mg i. v.: Konzentration ↑; Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Midazolam nach oromukosaler Anwendung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Risperidon 2-8 mg/Tag	Risperidon und aktiver Metabolit Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon C_{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Mit Vorsicht anwenden
Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Respiratorisches System: Sonstige Arzneimittel zur Behandlung des Respirationstrakts		
Lumacaftor/Ivacaftor 200/250 mg oral zweimal täglich	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6-fach, AUC ↑ 4,3-fach Lumacaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Nicht empfohlen
Ivacaftor	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Ivacaftor erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Sonstige Gynäkologika		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Urologika		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Fesoterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration des aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin erhöht.	Mäßige oder schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz: Kontraindiziert Leichte Nieren- oder Leberinsuffizienz: Eine Anwendung als Begleitmedikament sollte vermieden werden Normale Nieren- und Leberfunktion: Mit Vorsicht anwenden (maximale Fesoterodin-Dosis von 4 mg).
Solifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Solifenacin erhöht.	Schwere Niereninsuffizienz: Kontraindiziert Mäßige oder schwere Leberinsuffizienz: Kontraindiziert Bei allen anderen Patienten mit Vorsicht anwenden (maximale Solifenacin-Dosis von 5 mg).
Vardenafil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Vardenafil erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten über 75 Jahren; ansonsten nicht empfohlen.
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich,	Mit Vorsicht anwenden

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

(erektiler Dysfunktion)	dass Itraconazol die Konzentration dieser Arzneimittel erhöht.	
Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin C_{max} ↑ 2-fach, AUC ↑ 2-fach; N-Desethyloxybutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Nach transdermaler Anwendung: Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Oxybutynin nach transdermaler Anwendung erhöht.	Mit Vorsicht anwenden
Sonstige Arzneimittel und Substanzen		
Colchicin	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Colchicin erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Für alle anderen Patienten nicht empfohlen.
Eliglustat	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Eliglustat erhöht.	Kontraindiziert bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern. Kontraindiziert bei intermediären CYP2D6-Metabolisierern oder extensiven CYP2D6-Metabolisierern, die einen starken oder mäßigen CYP2D6-Inhibitor anwenden. Mit Vorsicht anzuwenden bei intermediären und extensiven CYP2D6-Metabolisierern. Bei extensiven CYP2D6-Metabolisierern mit leichter Leberinsuffizienz sollte eine Dosis von 84 mg/Tag Eliglustat erwogen werden.
Cinacalcet	Obwohl nicht direkt untersucht, so ist es doch wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Cinacalcet erhöht.	Mit Vorsicht anwenden

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol einnehmen, sollten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden. Die wirksame Verhütungsmethode sollte bis zur ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol fortgesetzt werden.

Schwangerschaft

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

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

Über die Anwendung von Itraconazol während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. Während der Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Fälle von angeborenen Missbildungen berichtet. Dazu gehörten Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltrakts, des kardiovaskulären Systems, des Auges, der Chromosomen sowie multiple Missbildungen. Ein kausaler Zusammenhang mit Itraconazol wurde nicht nachgewiesen.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Einnahme von Itraconazol während des ersten Trimesters der Schwangerschaft – meistens von Patientinnen, die eine kurzfristige Therapie wegen vulvovaginaler Candidose erhielten – zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keinen bekannten Teratogenen ausgesetzt war, kein erhöhtes Missbildungsrisiko. In einem Ratten-Modell wurde gezeigt, dass Itraconazol die Plazentaschranke passiert.

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Stillzeit

Itraconazol, der aktive Wirkstoff von Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln, geht in die Muttermilch über. Der erwartete Nutzen der Therapie mit Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln sollte daher gegen das mögliche Risiko des Stillens abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte die Patientin nicht stillen.

Fertilität

Bei der Ratte hatte Itraconazol keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Dosen, die Anzeichen einer allgemeinen Toxizität aufwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkung beim Menschen ist nicht bekannt.

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 sind mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die in einigen Fällen auftreten können, zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle stammen aus offenen und doppelblinden klinischen Studien mit Itraconazol Kapseln, in denen 8.499 Patienten gegen Dermato- oder Onychomykosen behandelt wurden, sowie aus Spontanberichten.

Die Tabelle stellt Nebenwirkungen nach Systemorganklassen dar. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit entsprechend folgender Konvention angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Hypersensitivität*
Selten	Serumkrankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Selten	Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen (einschließlich verschwommen Sehen und Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten	vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapselnratiopharm

Herzerkrankungen	
Selten	kongestive Herzinsuffizienz*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen
Selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	anomale Leberfunktion
Selten	schwere Hepatotoxizität (einschließlich einiger Fälle von akutem Leberversagen mit letalem Ausgang)*, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus
Selten	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Alopezie, Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Menstruationsstörungen
Selten	erektiler Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Selten	Ödem
Untersuchungen	
Selten	erhöhte Kreatinin-Phosphokinase

* siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält weitere mit Itraconazol assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Itraconazol-Lösung zum Einnehmen und Itraconazol-Infusionslösung berichtet wurden, mit Ausnahme der Nebenwirkung „Entzündung an der Injektionsstelle“, die für die intravenöse Art der Anwendung spezifisch ist.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Granulozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems: Anaphylaktoide Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrtheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel, Somnolenz, Tremor

Herzerkrankungen: Herzversagen, linksventrikuläre Insuffizienz, Tachykardie

Gefäßerkrankungen: Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenödem, Dysphonie, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastrointestinale Störung

Leber- und Gallenerkrankungen: Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Gelbsucht

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: eingeschränkte Nierenfunktion, Harninkontinenz

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

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

Kinder und Jugendliche

Itraconazol-Kapseln

Die Sicherheit von Itraconazol-Kapseln wurde anhand von 165 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, die an 14 klinischen Studien (4 doppelblinde, placebokontrollierte Studien, 9 offene Studien und 1 Studie mit einer offenen Phase gefolgt von einer doppelblinden Phase) teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten mindestens eine Dosis Itraconazol-Kapseln zur Behandlung von Pilzinfektionen und lieferten die Sicherheitsdaten.

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten Kopfschmerzen (3,0 %), Erbrechen (3,0 %), Abdominalschmerz (2,4 %), Diarrhö (2,4 %), anomale Leberfunktion (1,2 %), Hypotonie (1,2 %), Übelkeit (1,2 %) und Urtikaria (1,2 %). Die Ausprägung der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Itraconazol als Lösung zum Einnehmen

Die Sicherheit von Itraconazol als Lösung zum Einnehmen wurde 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 als Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml) 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 %), Hypertonie (14,0 %) und Husten (11,2 %). Die Natur der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Allgemeinen stimmen die Symptome einer Überdosierung mit den Nebenwirkungen überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Im Falle einer *Überdosierung* sollten *unterstützende Maßnahmen* eingesetzt werden. Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot.

Es wird geraten, die Giftzentrale für die aktuellen Empfehlungen zum Management einer Überdosierung zu kontaktieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Wirkmechanismus

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

PK/PD-Beziehung

Die PK/PD-Beziehung von Itraconazol und der Triazole im Allgemeinen ist wenig verstanden und wird durch das begrenzte Verständnis der antimykotischen Pharmakokinetik noch verkompliziert.

Resistenzmechanismen

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

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

EUCAST-Grenzwerte [(Vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* wurden die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für Anti-mykotika festgelegt):

EUCAST klinische MHK Grenzwerte für Itraconazol (Version 10.0, gültig ab 04.02.2020):

Candida und Aspergillus Arten	Minimale Hemmkonzentration (MHK) Grenzwerte (mg/l)	
	≤ S (empfindlich)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i>	0.06	0.06
<i>Candida dubliniensis</i>	0.06	0.06
<i>Candida parapsilosis</i>	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i>	0.125	0.125
<i>Aspergillus flavus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{1,2}	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> ^{1,2}	1	1

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

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

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

² Der Bereich der technischen Unsicherheit (*Area of technical uncertainty ATU*) liegt bei 2 mg/l. Dieser wird als R mit folgendem Kommentar berichtet: „In einigen klinischen Situationen (nicht invasive infektiöse Formen) kann Itraconazol angewendet werden, sofern eine ausreichende Exposition sichergestellt werden kann.“

³ Die epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFFs) für diese Arten sind im Allgemeinen höher als für *C. albicans*.

⁴ Die epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFFs) für diese Arten sind im Allgemeinen um eine zweifache Verdünnung höher als für *A. fumigatus*.

⁵ Die MHK-Werte für Isolate von *A. niger* und *A. versicolor* sind im Allgemeinen höher als die für *A. fumigatus*. Es ist nicht bekannt, ob zu einem schlechteren klinischen Ansprechen führt.

Diese Daten wurden zum Teil im Rahmen von ECDC-Dienstleistungsverträgen erstellt und von EUCAST kostenlos zur Verfügung gestellt und können auf der EUCAST-Website www.eucast.org abgerufen werden. Die EUCAST-Empfehlungen werden häufig aktualisiert; die neuesten Versionen sind unter www.eucast.org oder www.eucast.org/clinical_breakpoints/ abrufbar.

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Mit Methoden des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 2. Edition, 2020), wurden bisher keine interpretierbaren Grenzwerte von Itraconazol für *Candida*-Arten und Schlauchpilze etabliert.

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

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

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aspergillus spp.</i> ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> ¹
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i> (einschließlich <i>H. capsulatum</i>)
<i>Malassezia</i> (früher <i>Pityrosporum</i>) <i>spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Talaromyces</i> (früher <i>Penicillium</i>) <i>marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen könnten
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Scopulariopsis spp.

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

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

³ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die maximalen Itraconazol-Plasmaspiegel werden innerhalb von 2–5 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. In Konsequenz einer nicht-linearen Pharmakokinetik akkumuliert Itraconazol im Plasma bei Mehrfachgabe. Im Allgemeinen werden Steady-state-Konzentrationen innerhalb von rund 15 Tagen erreicht, wobei die C_{max} -Werte nach 100 mg 1x/Tag 0,5 µg/ml, nach 200 mg 1x/Tag 1,1 µg/ml und nach 200 mg 2x/Tag 2,0 µg/ml erreichen. Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol variiert im Allgemeinen zwischen 16 und 28 Stunden nach Einzelgabe und steigert sich auf 34 bis 42 Stunden bei wiederholter Gabe. Wird die Behandlung beendet, sinken die Plasmakonzentrationen von Itraconazol innerhalb von 7 bis 14 Tagen fast bis unter die Nachweisgrenze ab, dies in Abhängigkeit von Dosierung und Dauer der Behandlung. Die mittlere Itraconazol-Plasma-Clearance nach intravenöser Anwendung beträgt 278 ml/Min. Aufgrund eines gesättigten hepatischen Metabolismus fällt die Itraconazol-Clearance bei höherer Dosierung.

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Itraconazol schnell resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen des unveränderten Wirkstoffes werden innerhalb von 2 bis 5 Stunden nach Einnahme einer Kapsel erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol beträgt ungefähr 55 %. Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn die Kapseln direkt nach einer vollständigen Mahlzeit eingenommen werden.

Die Resorption von Itraconazol-Kapseln ist bei Patienten mit erniedrigter Azidität des Magens beeinträchtigt, wie z. B. bei Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen (wie z. B. H_2 -Rezeptorantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) oder bei Patienten mit Achlorhydrie verursacht durch bestimmte Erkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Resorption von Itraconazol kann bei Patienten durch Nüchtereinnahme gesteigert werden, wenn Itraconazol-Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie einem nicht-diätetischen Cola-Getränk, eingenommen werden. Als Itraconazol-Kapseln als 200 mg Einzelgabe nüchtern mit einer nicht-diätetischen Cola nach Ranitidin-Vorbehandlung (einem H_2 -Rezeptorantagonisten) eingenommen wurden, war die Itraconazol-Resorption vergleichbar mit der Resorption bei der alleinigen Einnahme von Itraconazol-Kapseln (siehe Abschnitt 4.5).

Die Itraconazol-Exposition ist bei der Kapsel Formulierung niedriger als bei der Lösung zum Einnehmen, wenn die gleiche Dosierung des Arzneistoffes gegeben wird (siehe Abschnitt 4.4).

Verteilung

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

Die gefundenen Konzentrationen in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln waren zwei- bis dreimal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen und die Aufnahme in keratinöses Gewebe, besonders in die Haut, bis zu viermal höher. Die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind um einiges niedriger als im Plasma, aber die Wirksamkeit gegenüber Infektionen in der Zerebrospinalflüssigkeit konnte gezeigt werden.

Biotransformation

Itraconazol wird extensiv in der Leber metabolisiert, wobei eine Vielzahl von Metaboliten entsteht. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wesentliche Enzym bei der Metabolisierung von Itraconazol ist. Der Haupt-Metabolit ist Hydroxy-Itraconazol, welcher *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität wie Itraconazol besitzt. Die Talplasmakonzentrationen des Metaboliten sind ungefähr zweimal höher als die von Itraconazol.

Elimination

Itraconazol wird hauptsächlich als inaktive Metaboliten über den Urin (35 %) und mit den Fäzes (54 %) innerhalb einer Woche nach Gabe einer Dosis

Itraconazol-ratiopharm® 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

der oralen itraconazolhaltigen Lösung ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Itraconazol und dem aktiven Metaboliten Hydroxy-Itraconazol beträgt weniger als 1 % einer intravenösen Dosis. Bezogen auf eine orale, radioaktiv markierte Dosis variiert die fäkale Ausscheidung der unveränderten Substanz zwischen 3 und 18 % der Dosis.

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

Besondere Patientengruppen

Leberschädigungen

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie wurde an 6 gesunden Probanden und 12 zirrhotischen Patienten durchgeführt, in der eine 100-mg-Einzeldosis Itraconazol in Form einer Kapsel gegeben wurde. Bei den zirrhotischen Patienten wurde im Vergleich zu den gesunden Probanden eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren C_{\max} (47 %) und ein zweifacher Anstieg der Eliminationshalbwertszeit (37 ± 17 versus 16 ± 5 Stunden) von Itraconazol beobachtet. Die Gesamtexposition von Itraconazol, gemessen an der AUC, war jedoch bei zirrhotischen Patienten und gesunden Probanden gleich. Daten zur Langzeitanwendung von Itraconazol bei zirrhotischen Patienten liegen nicht vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenschädigungen:

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen nur begrenzt Daten vor.

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

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

Es sind keine Daten bezüglich einer Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar. Eine Dialyse hat keine Auswirkung auf die Halbwertszeit oder die Clearance von Itraconazol oder Hydroxy-Itraconazol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzt Daten vor. Klinische pharmakokinetische Studien mit Kindern und Jugendlichen zwischen 5 Monaten und 17 Jahren wurden mit Itraconazol-Kapseln, Lösung zum Einnehmen und intravenöser Formulierung durchgeführt. Die individuelle Dosierung der Kapsel und der Lösung zum Einnehmen variiert zwischen 1,5 und 12,5 mg/kg KG/Tag, einmal oder zweimal täglich angewendet. Die intravenöse Formulierung wurde entweder als 2,5 mg/kg KG Einzelinfusion oder als 2,5 mg/kg KG Infusion, einmal oder zweimal täglich angewendet. Bei gleicher täglicher Dosis waren bei zweimal täglicher Dosierung verglichen mit einmal täglicher Dosierung die Spitzen- und Talkonzentrationen mit denen der Erwachsenen bei einmal täglicher Dosierung vergleichbar. Es wurde keine signifikante Altersabhängigkeit für die Itraconazol-AUC sowie die gesamte Körperclearance beobachtet, wohingegen schwache Assoziationen zwischen Alter und Itraconazol-Verteilungsvolumen, C_{\max} und terminaler Eliminationsrate bemerkt wurden. Die apparente Itraconazol-Clearance und das Verteilungsvolumen scheinen vom Körpergewicht abhängig zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Itraconazol ist kein primäres Karzinogen bei Ratten bei bis zu 13 mg/kg KG/Tag (männlich) und 52 mg/kg KG/Tag (weiblich) oder bei Mäusen bei bis zu 80 mg/kg KG/Tag (dem 1-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$).

Präklinische Daten zu Itraconazol ließen keine besonderen Hinweise bezüglich Genotoxizität, primärer Kanzerogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität erkennen. Bei hohen Dosen (40 und 80 mg/kg KG/Tag bei Ratten [dem 1- bis 2-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$]) wurden Wirkungen in Nebennierenrinde, Leber und dem mononukleären Phagozytensystem beobachtet, scheinen jedoch nur von geringer Relevanz für die vorgegebene klinische Anwendung zu sein.

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

Nach Langzeitgabe wurde bei jungen Hunden eine insgesamt verminderte Knochenmineraldichte beobachtet (bei bis zu 20 mg/kg KG/Tag [dem 2-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag] wurde keine Toxizität beobachtet) und bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenplatte, eine Verdünnung der Zona compacta der großen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

Reproduktionstoxizität

Es hat sich gezeigt, dass Itraconazol bei Ratten ab 40 mg/kg KG/Tag und bei Mäusen ab 80 mg/kg KG/Tag (jeweils dem 1-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag) einen dosisabhängigen Anstieg der maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursachte. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität in Form von größeren Skelettdéfekten und bei Mäusen in Form von Enzephalozele und Makroglossie. Bei Kaninchen wurden in einer Dosis von bis zu 80 mg/kg KG/Tag (dem 4-Fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m²/Tag) keine teratogenen Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)

Maisstärke

Hypromellose

Sorbitanstearat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Hartgelatine kapsel:

Ober-/Unterteil

Gelatine

Eisen(III)-oxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminiumblisterpackungen

Die Blister enthalten 14, 15, 28 und 30 Hartkapseln pro Streifen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Itraconazol-ratiopharm[®] 100 mg Hartkapseln

ratiopharm

8. ZULASSUNGSNUMMER

62633.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig