ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sporanox 100 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 100 mg Itraconazol in Form von Pellets

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 144 mg Saccharose und 9,6 mg Glucose pro Kapsel.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.
Die Kapsel ist rosa und blau gefärbt und enthält 100 mg Itraconazol in Form von Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sporanox-Kapseln sind zur Behandlung folgender Anwendungsgebiete indiziert:

- Gynäkologische Indikationen:
  - Vulvovaginale Mykosen

- Dermatologische Indikationen (einschließlich Mykosen der Schleimhäute) / Ophthalmologische Indikationen:
  - Dermatomykosen;
  - Pityriasis versicolor;
  - orale Candidosen;
  - mykotische Keratitis.

- Onychomykosen, die durch Dermatophyten und/oder Hefen verursacht sind.

- Systemische Mykosen:
  - Systemische Aspergillose und Candidose;
  - Cryptococcose (inkl. Meningitis): bei immunsupprimierten Patienten mit Cryptococcose und allen Patienten mit Cryptococcose des zentralen Nervensystems ist Sporanox nur angezeigt, wenn die Therapie der ersten Wahl ungeeignet erscheint oder unwirksam ist;
  - Histoplasmose;
  - Blastomykose;
  - Sporotrichose (inkl. lymphokutane/kutane und extrakutane);
  - Paracoccidioides-Mykose;
  - und andere seltene systemische oder tropische Mykoseformen.

  Sporanox-Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gynäkologische Indikationen:

Vulvovaginale Mykosen:
entweder a) Therapiedauer 1 Tag: 2 Kapseln am Morgen und 2 Kapseln abends;
oder b) Therapiedauer 3 Tage: 2 Kapseln 1 x /Tag.

Dermatologische Indikationen (einschl. Mykosen der Schleimhäute) /Ophthalmologische Indikationen:

Pityriasis versicolor:
Therapiedauer 1 Woche: 2 Kapseln 1 x /Tag

Dermatomykosen, wie z.B. Tinea corporis, Tinea cruris:
Therapiedauer 1 Woche: 2 Kapseln 1 x/Tag
Bei Dermatomykosen an Stellen mit stark keratotischer Haut, z.B. Tinea plantaris, Tinea palmaris, ist folgende Dosierung erforderlich:
Therapiedauer 1 Woche: 2 Kapseln 2x/Tag

Orale Candidose:
Therapiedauer 2 Wochen: 1 Kapsel 1 x/Tag
(Bei manchen immunsupprimierten Patienten, z.B. neutropenischen, AIDS- oder Organtransplantations-Patienten, kann die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol reduziert sein. In solchen Fällen kann eine Dosisverdoppelung sinnvoll sein.)

Mykotische Keratitis:
Therapiedauer 3 Wochen: 2 Kapseln 1 x/Tag.

Onychomykose, die durch Dermatophyten und/oder Hefen verursacht ist:
Pulstherapie (siehe nachstehende Tabelle):
Ein Puls besteht aus 2 x 2 Kapseln täglich eine Woche lang.
Behandlung von Infektionen der Fingernägel: 2 Pulse.
Behandlung von Infektionen der Zehennägel: 3 Pulse.
Zwischen den Pulsen werden immer drei Wochen Medikationspause eingelegt.
Nur bei besonders schweren hartnäckigen Fällen ist die Verabreichung eines vierten Pulses sinnvoll.

	Wochen								
	1	2	3	4	**5**	6	7	8	**9**
Zehennägel	**1. Puls**	Therapiepause			**2. Puls**	Therapiepause			**3. Puls**
Fingernägel	**1. Puls**	Therapiepause			**2. Puls**				

Systemische Mykosen:
Aspergillose:
Therapiedauer 2-5 Monate: 2 Kapseln 1 x/Tag (bei invasiven oder stark disseminierten Formen kann die Dosis auf 2 Kapseln 2 x/Tag erhöht werden).

Candidose:
Therapiedauer durchschnittlich ca. 3 Wochen: 1-2 Kapseln 1 x/Tag (bei invasiven oder stark disseminierten Formen kann die Dosis auf 2 Kapseln 2 x/Tag erhöht werden).

Cryptococcose (ohne Meningenbefall):
Therapiedauer durchschnittlich 10 Wochen: 2 Kapseln 1 x/Tag.

Cryptococcus-Meningitis:
Therapiedauer 2 - 6 Monate: 2 Kapseln 2 x/Tag.
Erhaltungsdosis: 2 Kapseln 1 x/Tag (siehe Abschnitt 4.4).

Histoplasmose:
Therapiedauer 6 Monate: 2 Kapseln 1 x - 2 x/Tag.

Blastomykose:
Therapiedauer 6 Monate: 1 Kapsel 1 x/Tag bis 2 Kapseln 2 x/Tag.

Lymphokutane und kutane Sporotrichose:
Therapiedauer 3 -6 Monate: 1-2 Kapseln 1 x/Tag (lokalisierte Läsionen) oder 2 Kapseln 2 x/Tag (großflächige Läsionen).

Extrakutane Sporotrichose:
Therapiedauer 12 Monate: 2 Kapseln 2 x/Tag.

Paracoccidioides-Mykose:
Therapiedauer 6 Monate: 1 Kapsel 1 x/Tag.
Es liegen keine Daten bezüglich der Wirksamkeit von Sporanox-Kapseln in der angegebenen Dosierung zur Behandlung einer Paracoccidioides-Mykose bei AIDS-Patienten vor.

Chromoblastomykose (vormals Chromomykose):
Therapiedauer 6 Monate: 2 - 4 Kapseln 1 x/Tag.

Die Dauer der Behandlung soll sich nach dem Behandlungserfolg richten.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von Kindern mit Sporanox-Kapseln liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Die Anwendung von Sporanox-Kapseln 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 zur Dosierung von Sporanox Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit 5 mg/kg täglich, aufgeteilt auf 2 Einnahmen, sind nur begrenzt verfügbar (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten
Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Sporanox-Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sind ältere Patienten nur mit Sporanox-Kapseln zu behandeln, 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Für die Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Nierenbeeinträchtigung sind nur wenige Daten verfügbar. Die Exposition gegenüber Itraconazol kann bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz geringer sein und große interindividuelle Schwankungen wurden beobachtet, wenn diese Patienten Itraconazol in Form von Kapseln einnahmen (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten ist Sporanox mit Vorsicht anzuwenden. Eine Anpassung der Dosis oder die Umstellung auf ein anderes Antimykotikum kann nach Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Um eine optimale Resorption zu erreichen, soll Sporanox unmittelbar nach einer vollständigen Mahlzeit verabreicht werden.
Die Kapsel muss im Ganzen geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)		
Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol		
Anthelmintika; Antiprotozoika		
Halofantrin		
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol	Mizolastin	Terfenadin
Antineoplastische Wirkstoffe		
Irinotecan	Venetoclax (bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitrationsphase von Venetoclax)	
Antithrombotika		
Dabigatran	Ticagrelor	
Virustatika zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)		
Herz-Kreislauf-System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)		
Aliskiren	Eplerenon	Chinidin
Bepridil	Finerenon	Ranolazin
Disopyramid	Ivabradin	Sildenafil (pulmonale Hypertonie)
Dofetilid	Lercanidipin	
Dronedaron	Nisoldipin	
Gastrointestinale Wirkstoffe, einschließlich Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen gastrointestinale Funktionsstörungen		
Cisaprid	Domperidon	Naloxegol
Immunsuppressiva		
Voclosporin		
Lipidmodifizierende Mittel		
Lovastatin	Lomitapid	Simvastatin
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon	Pimozid	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapin	Triazolam
Urologika		
Avanafil	Darifenacin	Solifenacin (bei Patienten mit stark beeinträchtigter Nierenfunktion oder mittelstark bis stark

		beeinträchtigter Leberfunktion)
Dapoxetin	Fesoterodin (bei Patienten mit mittelstark oder stark beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion).	Vardenafil (bei Patienten über 75 Jahren).
Verschiedene Wirkstoffe und andere Substanzen		
Colchicin (bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion)	Eliglustat (bei Patienten, die langsame Metabolisierer bzw. „Poor Metaboliser“ (PM), intermediäre Metabolisierer bzw. „Intermediate Metaboliser“ (IM) oder schnelle Metabolisierer bzw. „Extensive Metaboliser“ (EM) von CYP2D6-Substraten sind und einen starken oder mittelstarken CYP2D6-Inhibitor einnehmen).	

- Sporanox-Kapseln sollen Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion, wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese nur bei lebensbedrohlichen oder sehr schweren Infektionen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Sporanox-Kapseln dürfen während der Schwangerschaft ausschließlich in lebensbedrohlichen Fällen, bei denen eine strenge Nutzen-Risiko-Bewertung für den Föten vorzunehmen ist, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.6).

  Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Sporanox-Kapseln behandelt werden, soll eine Schwangerschaft durch geeignete Verhütungsmaßnahmen bis zur nächsten Menstruation nach Behandlungsende verhindert werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuz-Allergie
Bezüglich einer Kreuz-Allergie zwischen Itraconazol und anderen antimykotischen Azol-Wirkstoffen stehen keine Informationen zur Verfügung. Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Azole sollen Sporanox-Kapseln daher nur mit Vorsicht verschrieben werden**.**

Kardiale Wirkungen
In einer Studie mit Sporanox i.v. an Probanden wurde eine vorübergehende asymptomatische Reduktion der linksventrikulären Auswurffraktion beobachtet; diese Abnahme verschwand vor der nächsten Infusion. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung für die oralen Darreichungsformen ist nicht bekannt.

Es hat sich gezeigt, dass Itraconazol negativ inotrop wirkt und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit Sporanox in Verbindung gebracht.
Herzinsuffizienz war häufiger in den Fallberichten bei 400mg Tagesdosis zu finden, als bei jenen mit niedrigerer Tagesdosis, was annehmen lässt, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Höhe der Tagesdosis Itraconazol korreliert.

Sporanox darf bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder aus der Krankengeschichte bekannter dekompensierter Herzinsuffizienz nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt deutlich gegenüber dem Risiko. Diese individuelle Nutzen-/Risikobewertung sollte Faktoren wie die Schwere der Indikation, das Dosierungsschema (z.B. die Tagesdosis) und die individuellen Risikofaktoren im Hinblick auf dekompensierte Herzinsuffizienz berücksichtigen. Diese Risikofaktoren schließen Herzerkrankungen, wie ischämische Herzerkrankungen und Klappenerkrankungen; signifikante Lungenerkrankungen, wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen; Nierenversagen und andere ödematöse Erkrankungen ein. Diese Patienten sollen über die Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz informiert, mit besonderer Vorsicht behandelt und während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden; sollten Anzeichen oder Symptome während der Behandlung auftreten, soll die Sporanox Therapie abgebrochen werden.

Kalziumkanalblocker können die negativ inotrope Wirkung von Itraconazol verstärken; zusätzlich kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Deshalb soll die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern unter besonderer Vorsicht in Hinblick auf ein erhöhtes Herzinsuffizienz-Risiko erfolgen.

Wirkung auf die Leber
Nach Einnahme von Sporanox-Kapseln 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 wegen systemischer Indikationen behandelt, hatten andere Beeinträchtigungen der Gesundheit und/oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Einige dieser 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 Sporanox-Kapseln erhalten, soll eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich Anzeichen und Symptome, die auf eine Hepatitis hinweisen, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen oder dunkel gefärbter Urin, mitzuteilen. Bei diesen Patienten soll die Behandlung sofort abgebrochen und die Leberfunktion überprüft werden. 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. 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 Eliminationshalbwertzeit 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 Sporanox-Kapseln 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).

Erniedrigte Azidität des Magens
Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus der Sporanox-Kapsel beeinträchtigt. Patienten mit einer erniedrigten Azidität des Magens, die entweder durch eine Erkrankung (z. B. Patienten mit Achlorhydrie) oder durch eine Begleitmedikation (z. B. Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion einnehmen) bedingt ist, sollten Sporanox-Kapseln mit einem säurehaltigen Getränkt, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, einnehmen. Die antifungale Aktivität sollte überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche
Klinische Daten zur Anwendung von Sporanox-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Die Anwendung von Sporanox-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten
Da zur Behandlung von älteren Patienten mit Sporanox-Kapseln nur begrenzt klinische Daten vorliegen, sollten ältere Patienten nur mit Sporanox-Kapseln behandelt 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
Für die Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion sind nur wenige Daten verfügbar. Bei diesen Patienten ist Sporanox mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2, Spezielle Patientengruppe, Beeinträchtigung der Leberfunktion).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Für die Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit Nierenbeeinträchtigung 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). Deshalb sollte dieses Arzneimittel 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.

Hörverlust
Bei Patienten, die mit Itraconazol behandelt worden sind, ist von einem vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust berichtet worden. In mehreren dieser Meldungen ist die gleichzeitige Einnahme von Chinidin beschrieben, welches kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust ist normalerweise reversibel, wenn die Behandlung gestoppt wird, bei einigen Patienten kann er aber bestehen bleiben.

Immunsupprimierte Patienten
Bei bestimmten immunsupprimierten Patienten (z.B. bei Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen) kann die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Sporanox-Kapseln herabgesetzt sein.

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

AIDS-Patienten
Bei AIDS-Patienten, die aufgrund einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmose oder Cryptococcose (mit oder ohne Meningitis) behandelt wurden und die rezidivgefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Neuropathie
Bei Auftreten einer Neuropathie, die mit der Itraconazol-Medikation in Zusammenhang gebracht werden könnte, ist die Therapie abzusetzen.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels
Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Fructose-/Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose- Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kreuz-Resistenz
Wenn bei Systemmykosen ein Verdacht auf Fluconazol-resistente Stämme von *Candida* species besteht, kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese gegen Itraconazol empfindlich sind. Daher muss vor Beginn einer Itraconazol-Therapie ein Sensitivitätstest durchgeführt werden.

Wechselwirkungspotenzial
Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel mit Itraconazol kann zu Änderungen der Wirksamkeit oder Sicherheit von Itraconazol und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Zum Beispiel kann die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit CYP3A4 induzierenden Wirkstoffen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum*) zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Itraconazol und damit zu Therapieversagen führen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit einigen Substraten von CYP3A4 zum Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel sowie zu schwerwiegenden und/oder potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen, wie z. B. zu QT Verlängerung und ventrikulären 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. Arzneimittel, die kontraindiziert sind oder nicht empfohlen werden oder bei denen bei Anwendung in Kombination mit Itraconazol Vorsicht geboten ist, sind in Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen aufgeführt.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Andere Substanzen, die entweder den gleichen metabolischen Weg nutzen oder die CYP3A4 Aktivität verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. In ähnlicher Weise kann Itraconazol die Pharmakokinetik anderer Substanzen beeinflussen, die ebenfalls diesen metabolischen Abbauweg haben. Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, ein P-Glykoprotein-Inhibitor und ein Inhibitor des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP). Bei Anwendung von Begleitmedikamenten wird empfohlen, Informationen über deren Abbauweg und die mögliche Notwendigkeit einer Dosisanpassung der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Itraconazol kann die Pharmakokinetik anderer Substanzen, die denselben metabolischen Weg oder denselben Proteintransporterweg nutzen, verändern.

Beispiele für Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, sind in der nachstehenden Tabelle 1 nach Wirkstoffklasse aufgeführt. Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Itraconazol beeinflusst werden kann, sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt. Aufgrund der Anzahl der Wechselwirkungen sind die möglichen Veränderungen der Sicherheit oder Wirksamkeit der interagierenden Wirkstoffe nicht angegeben. Die Aufzählung der Beispiele interagierender Arzneimittel in den folgenden Tabellen ist nicht vollständig. Deshalb muss die Fachinformation jedes Arzneimittels, welches zusammen mit Itraconazol angewendet werden soll, auf Informationen zu Biotransformation, Wechselwirkungen, potenziellen Risiken und spezifische Maßnahmen zur gleichzeitigen Anwendung geprüft werden.

Die in diesen Tabellen genannten Wirkstoffe sind auf der Grundlage der beschriebenen Wechselwirkungen unter Berücksichtigung der Stärke des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des wechselwirkenden Wirkstoffs als kontraindiziert, nicht empfohlen oder als in Kombination mit Itraconazol mit Vorsicht anzuwenden angegeben (weitere Informationen siehe auch

Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Wechselwirkungspotential der aufgeführten Wirkstoffe wurde basierend auf pharmakokinetischen Studien mit Itraconazol beim Menschen und/oder pharmakokinetischen Studien mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) beim Menschen und/oder *in-vitro*-Daten bewertet:

- „Kontraindiziert“: Der Wirkstoff darf unter keinen Umständen zusammen mit Itraconazol und auch nach Absetzen der Behandlung mit Itraconazol bis zu zwei Wochen lang nicht angewendet werden.
- „Nicht empfohlen“: Die Anwendung des Wirkstoffes sollte während und bis zu zwei Wochen lang nach Absetzen der Behandlung mit Itraconazol vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das potenziell erhöhte Nebenwirkungsrisiko. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen oder Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des gleichzeitig verabreichten Wirkstoffs empfohlen, und dessen Dosierung sollte nach Bedarf reduziert oder ausgesetzt werden. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Wirkstoffs zu bestimmen.
- „Mit Vorsicht anwenden“: Bei gleichzeitiger Anwendung des Wirkstoffs mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Wirkstoffs zu beobachten und dessen Dosierung nach Bedarf zu reduzieren oder zu unterbrechen. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Wirkstoffs zu bestimmen.

Die in diesen Tabellen aufgeführten Wechselwirkungen wurden in Studien charakterisiert, die mit empfohlenen Itraconazol-Dosen durchgeführt wurden. Der Grad der Wechselwirkung kann jedoch von der jeweils angewendeten Dosis von Itraconazol abhängen. Eine stärkere Wechselwirkung kann bei einer höheren Dosis oder bei einem kürzeren Dosierungsintervall auftreten. Bei einer Übertragung der Ergebnisse auf andere Dosierungsszenarien oder andere Arzneimittel ist Vorsicht geboten.

Nach Beendigung der Behandlung fallen die Itraconazol-Plasmakonzentrationen je nach Dosis und Dauer der Behandlung innerhalb von 7 bis 14 Tagen auf eine nahezu nicht nachweisbare Konzentration ab. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder bei Patienten, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann der Rückgang der Plasmakonzentrationen noch langsamer vonstattengehen. Dies ist besonders dann relevant, wenn eine Therapie mit Arzneimitteln eingeleitet wird, deren Metabolismus durch Itraconazol beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2)

Tabelle 1: Beispiele für Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Itraconazol beeinflussen können, angegeben nach Wirkstoffklasse:

Beispiele für Arzneimittel (orale [p.o.] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Auswirkung auf den Itraconazol-Spiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe vorstehende Angaben für zusätzliche Informationen sowie die Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe		
Isoniazid	Isoniazid wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Verringerung der Itraconazol-Konzentrationen.	Nicht empfohlen
600 mg Rifampicin p.o. q.d.	Itraconazol AUC ↓	Nicht empfohlen
300 mg Rifabutin p.o. q.d.	Itraconazol C_{max} ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	Nicht empfohlen

500 mg Ciprofloxacin p.o. b.i.d.	Itraconazol C_{max} ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Mit Vorsicht anwenden
1 g Erythromycin	Itraconazol C_{max} ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Mit Vorsicht anwenden
500 mg Clarithromycin p.o. b.i.d.	Itraconazol C_{max} ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Mit Vorsicht anwenden
Antikonvulsiva		
Carbamazepin, Phenobarbital	Diese Wirkstoffe wurden zwar nicht direkt untersucht, bewirken aber wahrscheinlich eine Verringerung der Itraconazol-Konzentrationen.	Nicht empfohlen
300 mg Phenytoin p.o. q.d.	Itraconazol C_{max} ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % Hydroxyitraconazol C_{max} ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	Nicht empfohlen
Antineoplastische Wirkstoffe		
Idelalisib	Idelalisib wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentrationen.	Mit Vorsicht anwenden
Virustatika zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Diese Wirkstoffe wurden zwar nicht direkt untersucht, bewirken aber voraussichtlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentrationen.	Kontraindiziert
600 mg Efavirenz	Itraconazol C_{max} ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; Hydroxyitraconazol C_{max} ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	Nicht empfohlen
200 mg Nevirapin p.o. q.d.	Itraconazol C_{max} ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	Nicht empfohlen
Cobicistat, Darunavir (geboostert), Elvitegravir (mit Ritonavir geboostert), Fosamprenavir (mit Ritonavir geboostert), Ritonavir, Saquinavir (mit Ritonavir geboostert)	Diese Wirkstoffe wurden zwar nicht direkt untersucht, bewirken aber voraussichtlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentrationen.	Mit Vorsicht anwenden
800 mg Indinavir p.o. t.i.d.	Itraconazol-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Kalziumkanalblocker		
Diltiazem	Diltiazem wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Erhöhung der Itraconazol-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
Wirkstoffe gegen säurebedingte Beschwerden		
Antazida (Aluminium, Kalzium-, Magnesium- oder Natriumbicarbonat), H2-Rezeptorantagonisten (z. B.	Itraconazol C_{max} ↓, AUC ↓	Mit Vorsicht anwenden

Cimetidin, Ranitidin), Protonenpumpenhemmer (z. B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol)		
Respiratorisches System: Andere Präparate für das respiratorische System		
200/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor p.o. b.i.d.	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
Verschiedene		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Johanniskraut wurde zwar nicht direkt untersucht, bewirkt aber wahrscheinlich eine Verringerung der Itraconazol-Konzentration.	Nicht empfohlen

Tabelle 2: Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Itraconazol beeinflusst werden kann, angegeben nach Wirkstoffklasse

Beispiele für Arzneimittel (orale [p.o.] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Auswirkung auf den Wirkstoffspiegel (↑ = Zunahme; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinische Anmerkung (siehe vorstehende Angaben für zusätzliche Informationen sowie die Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Analgetika; Anästhetika		
Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Eethylergometrin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
Eletriptan, Fentanyl	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Nicht empfohlen
Alfentanil, Buprenorphin (i.v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
10 mg Oxycodon p.o.	Oxycodon p.o.: C_{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4-fach	Mit Vorsicht anwenden
0,1 mg/kg Oxycodon i.v.	Oxycodon i.v.: AUC ↑ 51 %	Mit Vorsicht anwenden
Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung; antimykobakterielle Wirkstoffe; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Isavuconazol-Konzentration.	Kontraindiziert
Bedaquilin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch	Nicht empfohlen

	eine Erhöhung der Bedaquilin-Konzentration.	
300 mg Rifabutin p.o. q.d.	Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß ist nicht bekannt)	Nicht empfohlen
500 mg Clarithromycin p.o. b.i.d.	Clarithromycin-Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Delamanid	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Delamanid-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
Antikonvulsiva		
Carbamazepin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Carbamazepin-Konzentration.	Nicht empfohlen
Antiphlogistika und Antirheumatika		
15 mg Meloxicam	Meloxicam C_{max} ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Mit Vorsicht anwenden
Anthelmintika; Antiprotozoika		
Halofantrin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Halofantrin-Konzentration.	Kontraindiziert
Artemether-Lumefantrin, Praziquantel	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
300 mg Chinin	Chinin C_{max} ↔, AUC ↑ 96 %	Mit Vorsicht anwenden
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
20 mg Ebastin	Ebastin C_{max} ↑ 2,5-fach, AUC ↑ 6,2-fach Carabastin C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1-fach	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatidin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
Antineoplastische Wirkstoffe		
Irinotecan	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass	Kontraindiziert

	Itraconazol die Konzentration von Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten erhöht.	
Venetoclax	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, es ist aber wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentration von Venetoclax erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie bei Behandlungsbeginn und während der Dosistitrationsphase von Venetoclax. Ansonsten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Siehe Venetoclax Fachinformation.
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab-Emtansin, Vincaalkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe, außer von Cabazitaxel und Regorafenib. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung der Cabazitaxel-Exposition, jedoch eine hohe Variabilität der Ergebnisse beobachtet. Die Regorafenib-AUC wird sich voraussichtlich verringern (durch Schätzung der aktiven Einheit)	Nicht empfohlen
10 mg Cobimetinib	Cobimetinib C_{max} ↑ 3,2-fach, AUC ↑ 6,7-fach	Nicht empfohlen
Entrectinib	Entrectinib C_{max} ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0fach	Nicht empfohlen
100 mg Olaparib	Olaparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7-fach	Nicht empfohlen
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 56 %	Nicht empfohlen
Alitretinoin (oral), Bortezomib, Brentuximabvedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
1 mg/kg Busulfan q.6.h.	Busulfan C_{max} ↑, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
250 mg Gefitinib	Gefitinib 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78 %	Mit Vorsicht anwenden
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Mit Vorsicht anwenden
Antithrombotika		
Dabigatran, Ticagrelor	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch	Kontraindiziert

	eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Nicht empfohlen
Cilostazol, Cumarine (z. B. Warfarin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
Virustatika zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Paritaprevir-Konzentrationen erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Tenofoviralefenamidfumarat (TAF), Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Nicht empfohlen
Cobicistat, Elvitegravir (mit Ritonavir geboostert), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
800 mg Indinavir p.o. t.i.d.	Indinavir C_{max} ↔, AUC ↑	Mit Vorsicht anwenden
Herz-Kreislauf-System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)		
Bepridil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenon, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertension)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
150 mg Aliskiren	Aliskiren C_{max} ↑ 5,8-fach, AUC ↑ 6,5-fach	Kontraindiziert
100 mg Chinidin	Chinidin C_{max} ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4-fach	Kontraindiziert
5 mg Felodipin	Felodipin C_{max} ↑ 7,8-fach, AUC ↑ 6,3-fach	Nicht empfohlen
Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertension)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Nicht empfohlen
Bosentan, Diltiazem, Guanafacin,	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich	Mit Vorsicht anwenden

andere Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nefidipin, Nimodipin), Verapamil	bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung dieser Arzneimittel-Konzentration.	
0,5 mg Digoxin	Digoxin C_{max} ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Mit Vorsicht anwenden
30 mg Nadolol	Nadolol C_{max} ↑ 4,7-fach, AUC ↑ 2,2-fach	Mit Vorsicht anwenden
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Wirkstoffe gegen obstruktive Atemwegserkrankungen		
Ciclesonid, Salmeterol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen von Salmeterol und des aktiven Metaboliten von Ciclesonid.	Nicht empfohlen
1 mg Budesonid INH als Einzeldosis	Budesonid INH C_{max} ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2-fach; Budesonid (andere Formulierungen) Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
5 mg Dexamethason i.v. 4,5 mg Dexamethason p.o.	Dexamethason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3-fach Dexamethason p.o.: C_{max} ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7-fach	Mit Vorsicht anwenden
1 mg Fluticason INH b.i.d.	Fluticason INH Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
16 mg Methylprednisolon	Methylprednisolon p.o. C_{max} ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9-fach Methylprednisolon i.v. AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
Fluticason nasal	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentration von nasal angewendetem Fluticason.	Mit Vorsicht anwenden
Bei Diabetes angewendete Wirkstoffe		
0,25 mg Repaglinid	Repaglinid C_{max} ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Mit Vorsicht anwenden
Saxagliptin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Saxagliptin-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
Gastrointestinale Wirkstoffe, einschließlich Antidiarrhoika, intestinaler Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen gastrointestinale Funktionsstörungen		
Cisaprid, Naloxegol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert

20 mg Domperidon	Domperidon C_{max} ↑ 2,7-fach, AUC ↑ 3,2-fach	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung dieser Arzneimittel-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
Immunsuppressiva		
Voclosporin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentration von Voclosporin.	Kontraindiziert
Sirolimus (Rapamycin)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Sirolimus-Konzentration.	Nicht empfohlen
Cyclosporin, Tacrolimus	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung dieser Arzneimittel-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
0,03 mg/kg Tacrolimus i.v. q.d.	Tacrolimus i.v. Konzentration ↑	Mit Vorsicht anwenden
Lipidmodifizierende Mittel		
Lomitapid	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Lomitapid-Konzentration.	Kontraindiziert
40 mg Lovastatin,	Lovastatin C_{max} ↑ 14,5- bis > 20-fach, AUC ↑ > 14,8- bis > 20-fach Lovastatin-Säure C_{max} ↑ 11,5- bis 13-fach, AUC ↑ 15,4- bis 20-fach	Kontraindiziert
40 mg Simvastatin	Simvastatin-Säure C_{max} ↑ 17-fach, AUC ↑ 19-fach	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatin-Säure: C_{max} ↔ bis ↑2,5-fach, AUC ↑ 40 % bis 3-fach	Nicht empfohlen
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
7,5 mg Midazolam (oral)	Midazolam (oral) C_{max} ↑ 2,5- bis 3,4-fach, AUC ↑ 6,6- bis 10,8-fach	Kontraindiziert
0,25 mg Triazolam	Triazolam C_{max} ↑, AUC ↑	Kontraindiziert

0,8 mg Alprazolam	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8-fach	Mit Vorsicht anwenden
3 mg Aripiprazol	Aripiprazol C_{max} ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Mit Vorsicht anwenden
0,5 mg Brotizolam	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑ 2,6-fach	Mit Vorsicht anwenden
10 mg Buspiron	Buspiron C_{max} ↑ 13,4-fach, AUC ↑ 19,2-fach	Mit Vorsicht anwenden
7,5 mg Midazolam (i.v.)	7,5 mg Midazolam (i.v.): Konzentration ↑; Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentration von Midazolam nach oromukosaler Gabe.	Mit Vorsicht anwenden
2–8 mg Risperidon q.d.	Konzentration von Risperidon und seines aktiven Metaboliten ↑	Mit Vorsicht anwenden
7,5 mg Zopiclon	Zopiclon C_{max} ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Mit Vorsicht anwenden
Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
Respiratorisches System: Andere Präparate für das respiratorische System		
200/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor p.o. b.i.d.	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6-fach, AUC ↑ 4,3-fach Lumacaftor C_{max} ↔, AUC ↔	Nicht empfohlen
Ivacaftor	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Ivacaftor-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden
Geschlechtshormone und Modulatoren des Genitalsystems; andere in der Gynäkologie eingesetzte Wirkstoffe		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
Urologika		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Kontraindiziert
Fesoterodin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch	Mittelstark oder stark beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion: Kontraindiziert

	eine Erhöhung der Konzentrationen des aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyltolterodin.	Leicht beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion: Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden Normale Nierenfunktion oder beeinträchtigte Leberfunktion: Mit Vorsicht anwenden, wobei die Fesoterodin-Dosis maximal 4 mg betragen sollte.
Solifenacin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Solifenacin-Konzentration.	Stark beeinträchtigte Nierenfunktion: Kontraindiziert Mittelstark oder stark beeinträchtigte Leberfunktion: Kontraindiziert Bei allen anderen Patienten mit Vorsicht anwenden, wobei die Solifenacin-Dosis maximal 5 mg betragen sollte.
Vardenafil	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Vardenafil-Konzentration.	Kontraindiziert bei Patienten über 75 Jahren; andernfalls nicht empfohlen.
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion)	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Konzentrationen dieser Wirkstoffe.	Mit Vorsicht anwenden
5 mg Oxybutynin	Oxybutynin C_{max} ↑ 2-fach, AUC ↑ 2-fach N-Desethyloxybutynin C_{max} ↔, AUC ↔ Nach transdermaler Gabe: Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Oxybutynin-Konzentration nach transdermaler Gabe.	Mit Vorsicht anwenden
Verschiedene Wirkstoffe und andere Substanzen		
Colchicin	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Colchicin-Konzentration.	Kontraindiziert bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion. Wird bei anderen Patienten nicht empfohlen.

Eliglustat	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, voraussichtlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Eliglustat-Konzentration.	Kontraindiziert bei langsamen Metabolisierern (PM) von CYP2D6-Substraten. Kontraindiziert bei intermediären Metabolisierern (IM) oder schnellen Metabolisierern (EM) von CYP2D6-Substraten, die einen starken oder mittelstarken CYP2D6-Inhibitor einnehmen. Bei IMs und EMs von CYP2D6-Substraten mit Vorsicht anwenden. Bei EMs von CYP2D6-Substraten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion sollte eine Eliglustat-Dosis von 84 mg/Tag erwogen werden.
Cinacalcet	Es wurde zwar nicht direkt untersucht, wahrscheinlich bewirkt Itraconazol jedoch eine Erhöhung der Cinacalcet-Konzentration.	Mit Vorsicht anwenden

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol senken können (z.B. Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin)
Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion (z. B. Magensäure-neutralisierende Arzneimittel wie Aluminium-Verbindungen, H2 - Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmer) beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Sporanox Kapseln. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel mit Vorsicht bei der gleichzeitigen Einnahme von itraconazolhaltigen Kapseln anzuwenden:

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit einem Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion wird empfohlen, Sporanox Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk (nicht-diätetisches Cola-Getränk) einzunehmen.

Magensäure-neutralisierende Arzneimittel (z. B. Aluminiumverbindungen) sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von Sporanox Kapseln angewendet werden.

Nach Einnahme von Sporanox Kapseln sollte die antifungale Aktivität überwacht und die Itraconazol-Dosis bei Bedarf gesteigert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit starken CYP3A4 Enzyminduktoren kann die Exposition gegenüber Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol so stark vermindern, dass die Wirksamkeit reduziert sein kann. Beispiele hierfür sind:
- Antibakterielle Substanzen: Isoniazid, Rifabutin (siehe auch unter *„Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“*), Rifampicin.
- Antikonvulsiva: Carbamazepin (siehe auch unter „Arzneimittel, deren *Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“*), Phenobarbital, Phenytoin.
- Antivirale Substanzen: Efavirenz, Nevirapin.
- Pflanzliche Arzneimittel: Hypericum perforatum (Johanniskraut).

Daher wird die Gabe von starken CYP3A4 Enzyminduktoren mit Itraconazol nicht empfohlen. Es wird empfohlen, die Anwendung dieser Arzneimittel ab 2 Wochen vor und während der Behandlung mit Itraconazol zu vermeiden, es sei denn, die Vorteile überwiegen das Risiko der potenziell

reduzierten Wirksamkeit von Itraconazol. Bei gleichzeitiger Anwendung wird empfohlen, die antimykotische Wirksamkeit zu überwachen und bei Bedarf die Dosis von Itraconazol zu erhöhen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöhen können
Starke CYP3A4 Inhibitoren können die Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen. Beispiele hierfür sind:
- Antibakterielle Substanzen: Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin.
- Antivirale Substanzen: Ritonavir-geboostertes Darunavir, Ritonavir-geboostertes Fosamprenavir, Indinavir (siehe auch unter *„Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“*), Ritonavir (siehe auch unter *„Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können“*) und Telaprevir.

Es wird empfohlen, diese Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol Kapseln mit Vorsicht anzuwenden. Es wird empfohlen, Patienten, die Itraconazol gleichzeitig mit starken CYP3A4 Inhibitoren einnehmen müssen, engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer gesteigerten oder verlängerten pharmakologischen Wirksamkeit von Itraconazol zu überwachen und bei Bedarf die Itraconazol-Dosis zu verringern. Gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Plasmakonzentration von Itraconazol zu bestimmen.

Bei Arzneimitteln, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden, können
Itraconazol und sein Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol den Metabolismus von Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, sowie den Arzneimitteltransport durch P-Glykoprotein, hemmen. Dies kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und/oder ihrer aktiven Metaboliten führen, wenn sie zusammen mit Itraconazol angewendet werden. Der Effekt von Itraconazol, die AUC anderer Arzneistoffe zu erhöhen, kann bis zum 11-Fachen verstärkt sein, wie bei gleichzeitiger Gabe von 200 mg Itraconazol pro Tag und oralem Midazolam (einem sensitiven CYP3A4 Substrat) gesehen wurde. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen könnten sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken oder verlängern. Über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT Intervall verlängern, können bei Gabe mit Itraconazol kontraindiziert sein, da die Kombination zu ventrikulären Tachyarrhythmien führen kann, einschließlich des Auftretens von Torsade de pointes, einer potenziell tödlichen Arrhythmie. Der volle inhibitorische Effekt wird nicht erzielt, bevor der *Steady-State* von Itraconazol erreicht wird. Dies kann bei Itraconazol-Kapseln ungefähr 15 Tage dauern (siehe Abschnitt 5.2). Nach Beendigung der Behandlung sinkt die Plasmakonzentration von Itraconazol innerhalb von 7 bis 14 Tagen in Abhängigkeit von Dosis und Behandlungsdauer auf nahezu nicht nachweisbare Konzentrationen. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Patienten, die CYP3A4 Inhibitoren erhalten, kann die Plasmakonzentration sogar noch langsamer abnehmen. Dies ist bei der Einleitung der Behandlung mit Arzneimitteln von besonderer Bedeutung, deren Metabolismus durch Itraconazol beeinträchtigt wird.

Die mit Itraconazol interagierenden Arzneimittel werden unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Konzentrationsanstiegs und des Sicherheitsprofils des interagierenden Arzneimittels als kontraindiziert, nicht empfohlen oder mit Vorsicht anzuwenden, klassifiziert.

Das Wechselwirkungspotenzial der aufgeführten Arzneimittel wurde im Rahmen von pharmakokinetischen Studien an Menschen mit Itraconazol und/oder pharmakokinetischen Studien an Menschen mit anderen starken CYP3A4 Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) und/oder von *in-vitro*-Daten beurteilt.

Beispiele von Arzneimitteln, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können, aufgeführt nach Arzneimittelklassen sowie mit Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Itraconazol:

Arzneimittelklasse	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Mit Vorsicht anwenden
Alphablocker		Tamsulosin	
Analgetika		Fentanyl	Alfentanil, Buprenorphin i.v. und sublingual, Oxycodon, Methadon[c], Sufentanil
Antiarrhythmika	Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Chinidin		Digoxin
Antibakterielle Substanzen	Telithromycin, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung	Rifabutin[a]	Telithromycin
Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregationshemmer	Dabigatran, Ticagrelor	Apixaban, Rivaroxaban	Cumarine, Cilostazol
Antikonvulsiva		Carbamazepin[a]	
Antidiabetika			Repaglinid, Saxagliptin
Anthelminthika und Antiprotozoika	Halofantrin		Praziquantel
Antihistaminika	Mizolastin, Terfenadin	Ebastin	
Migränemittel	Mutterkornalkaloide, wie z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin, Methylergometrin (Methylergonovin)	Eletriptan	
Antineoplastische Arzneimittel	Irinotecan	Axitinib, Dabrafenib, Dasatinib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Sunitinib, Trabectedin	Bortezomib, Busulfan, Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Ixabepilon, Ponatinib, Trimetrexat, Vinca-Alkaloide
Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika	Lurasidon, Orales Midazolam, Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Triazolam		Alprazolam, Aripiprazol, Brotizolam, Buspiron, Haloperidol, Midazolam i.v., Perospiron, Risperidon

Arzneimittelklasse	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Mit Vorsicht anwenden
Antivirale Substanzen		Simeprevir	Maraviroc, Indinavir[b], Ritonavir[b], Saquinavir
Betablocker			Nadolol
Calciumkanalblocker	Bepridil, Lercanidipin, Nisoldipin	Felodipin	Andere Dihydropyridine, Verapamil
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verschiedene Wirkstoffklassen	Aliskiren, Ivabradin, Ranolazin	Riociguat	Bosentan
Diuretika	Eplerenon		
Arzneimittel zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen	Cisaprid, Domperidon		Aprepitant
Immunsuppressiva		Ciclesonid, Everolimus, Temsirolimus	Budesonid, Ciclosporin, Dexamethason, Fluticason, Methylprednisolon, Rapamycin (auch bekannt als Sirolimus), Tacrolimus
Lipidsenkende Arzneimittel	Lovastatin, Simvastatin	Atorvastatin	
Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen		Salmeterol	
SSRIs, trizyklische und verwandte Antidepressiva			Reboxetin
Urologika	Darifenacin, Fesoterodin, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nieren- oder mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung, Sildenafil, zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie, Solifenacin, bei Patienten mit schwerer Nieren- oder mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung, Vardenafil, bei Männern über 75 Jahre	Tolterodin, Vardenafil, bei Männern im Alter von 75 Jahren und jünger	Fesoterodin, Oxybutynin, Sildenafil, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, Solifenacin, Tadalafil
Sonstige	Colchicin, bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung	Colchicin	Alitretinoin (orale Darreichungsform), Cinacalcet, Tolvaptan

[a] Siehe auch unter „Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol senken können“

[b] Siehe auch unter „Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Itraconazol erhöhen können“

Arzneimittelklasse	Kontraindiziert	Nicht empfohlen	Mit Vorsicht anwenden

[c] Über *Torsade de pointes* ist berichtet worden.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol gesenkt werden können:
Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit dem NSAR Meloxicam kann die Plasmakonzentration von Meloxicam verringern. Es wird empfohlen, Meloxicam bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol mit Vorsicht anzuwenden; dies schließt das Monitoring hinsichtlich einer Reduktion der Wirksamkeit von Meloxicam und einer Anpassung der Dosis, sofern notwendig, mit ein.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Während der Schwangerschaft darf Sporanox 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).

In Tierstudien zeigte Itraconazol eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Anwendung von Sporanox-Kapseln während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. In Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Fälle von angeborenen Missbildungen berichtet. Dazu gehörten Missbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des kardiovaskulären Systems und des Auges sowie Chromosomen- und multiple Missbildungen. Ein kausaler Zusammenhang mit Sporanox-Kapseln ist nicht erwiesen.

Epidemiologische Daten hinsichtlich der Einnahme von Sporanox-Kapseln während der ersten drei Schwangerschaftsmonate - meistens Patientinnen, die kurzzeitig wegen einer Vulvovaginalcandidose behandelt wurden - zeigten gegenüber einer Kontrollgruppe, die keine bekannten Teratogene erhielt, kein erhöhtes Risiko für Missbildungen. In einem Ratten-Modell wurde gezeigt, dass Itraconazol die Plazentaschranke passiert.

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

Stillzeit
Itraconazol wird in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Sporanox Kapseln dürfen während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen muss die Möglichkeit von Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8) in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Sporanox-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.

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

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

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 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
Endokrine Erkrankungen	
nicht bekannt	Pseudoaldosteronismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
selten	Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig	Kopfschmerzen
selten	Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie
Augenerkrankungen	
selten	Sehstörungen (einschließlich Verschwommensehen und Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
selten	vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus

Herzerkrankungen	
selten	kongestive Herzinsuffizienz*, Bradykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und 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	erektile 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 Sporanox Lösung zum Einnehmen und Sporanox 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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege: eingeschränkte Nierenfunktion, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Generalisiertes Ödem, Gesichtsödem, 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
Sporanox-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.

Sporanox Lösung zum Einnehmen
Die Unbedenklichkeit von oralem Itraconazol wurde mit Sporanox Lösung zum Einnehmen, anhand von 250 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren, die an fünf offenen klinischen Studien teilnahmen, ausgewertet. Diese Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sporanox Lösung zum Einnehmen zur Prophylaxe von Pilzinfektionen oder zur Behandlung oraler Candidosen oder systemischer Pilzinfektionen und lieferten die Sicherheitsdaten.
Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien, waren die sehr häufig berichteten Nebenwirkungen Erbrechen (36,0%), Fieber (30,8%), Diarrhö (28,4%), Schleimhautentzündung (23,2%), Hautausschlag (22,8%), Bauchschmerzen (17,2%), Übelkeit (15,6%), Hypertonus (14,0%) und Husten (11,2%). Die Ausprägung der Nebenwirkungen ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie sie bei Erwachsenen beobachtet werden, die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Im Allgemeinen stimmen die unerwünschten Ereignisse, über die bei einer Überdosierung berichtet wurde, mit den in dieser Itraconazol Fachinformation bereits genannten Nebenwirkungen überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung
Im Falle einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingesetzt werden. Itraconazol ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
Es empfiehlt sich, eine Giftnotrufzentrale zu kontaktieren, um die neuesten Empfehlungen für die Behandlung einer Überdosierung zu erfahren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung,
Triazole und Tetrazol-Derivate
ATC-Code: J02A C02

Wirkmechanismus
Itraconazol hemmt die fungale 14α-Demethylase; dies führt zu Ergosterol-Mangel und zur Unterbrechung der Membransynthese durch die Pilze.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Das Verständnis der Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Itraconazol und den Triazolen im Allgemeinen ist unzureichend und wird durch das begrenzte Verständnis der Pharmakokinetik von Antimykotika kompliziert.

Resistenzmechanismen
Die Resistenz von Pilzen gegenüber Azolen scheint sich nur langsam auszubilden und ist häufig das Ergebnis verschiedener genetischer Mutationen. Folgende Mechanismen wurden beschrieben:
- 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 für Itraconazol führen.
- Drug-Transporter Überexpression, die zu gesteigertem Ausströmen von Itraconazol aus den Pilzzellen führt (d.h. Itraconazol von seinem Zielmolekül entfernt).
- Kreuzresistenz. Kreuzresistenzen zwischen Vertretern der Azolklasse wurden bei Candida Spezies beobachtet, obwohl die Resistenz gegenüber einem Vertreter der Klasse nicht notwendigerweise eine Resistenz auf andere Azole überträgt.

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

Candida- und Aspergillus-Arten	**Minimale Hemmkonzentration (MHK) Grenzwert (mg/l)**	
	≤ S (empfindlich)	**> R (resistent)**
Candida albicans	0,06	0,06
Candida dubliniensis	0,06	0,06
Candida parapsilosis	0,125	0,125
Candida tropicalis	0,125	0,125
Aspergillus flavus[1,2]	1	1
Aspergillus fumigatus[1,2]	1	1
Aspergillus nidulans[1,2]	1	1

Aspergillus terreus[1,2]	1	1

Es gibt zurzeit keine ausreichenden Belege, um klinische Grenzwerte für *Candida glabrata*[3], *C. krusei*[3], *C. guilliermondi*[3], *Cryptococcus neoformans* und nicht-artbezogene Grenzwerte für *Candida* festzulegen.
Es gibt zurzeit keine ausreichenden Belege, um klinische Grenzwerte für *Aspergillus niger*[4,5] und nicht-artbezogene Grenzwerte für *Aspergillus* spp.[5] festzulegen.

[1] Es wird empfohlen, die Azol-Talkonzentrationen bei Patienten, die aufgrund einer Pilzinfektion behandelt werden, zu überwachen.
[2] Der Bereich der technischen Unsicherheit (*Area of technical uncertainty*, ATU) ist 2. Bericht von R mit folgendem Kommentar: "In einigen klinischen Situationen (nicht-invasive Infektionsformen) kann Itraconazol verwendet werden, sofern eine ausreichende Exposition gewährleistet ist.".
[3] Die epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFFs) für diese Arten sind im Allgemeinen höher als für *C. albicans*.
[4] Die epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFF) für diese Arten sind im Allgemeinen um eine zweifache Verdünnung höher als für *A. fumigatus*.
[5] Die MHK-Werte für Isolate von *A. niger* und *A. versicolor* sind im Allgemeinen höher als die für *A. fumigatus*. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einem schlechteren klinischen Ansprechen führt.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In-vitro-Studien zeigen, dass Itraconazol das Wachstum eines breiten Spektrums humanpathogener Pilze in Konzentrationen, die üblicherweise zwischen ≤ 0,025 und 0,8 µg/ml liegen, hemmt. Diese schließen ein:

Dermatophyten (*Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum*); Hefepilze (*Candida spp*. einschließlich *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata und C. krusei, Cryptococcus neoformans, Malassezia spp., Trichosporum spp., Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.; Histoplasma spp. Inkl. H. casulatum; Paracoccidioides brasiliensis; Sporothrix schenckii; Fonsecaea spp.; Cladosporium spp.; Blastomyces dermatitides; Pseudallescheria boydii; Penicillium marneffei* sowie eine Reihe anderer Pilze und Hefepilze.

Candida krusei, Candida glabrata und *Candida tropicalis* sind im Allgemeinen die am wenigsten empfindlichen Candidaspezies, die *in-vitro* bei einigen Isolaten eindeutig eine Resistenz gegenüber Itraconazol aufweisen.

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Itraconazol die Synthese von Ergosterol in Pilzzellen hemmt. Ergosterol ist ein wichtiger Bestandteil der Pilzzellmembran. Der antimykotische Effekt beruht auf der Hemmung der Ergosterol-Synthese.

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 rasch vom Organismus aufgenommen. Die maximalen Plasmaspiegel des unveränderten Wirkstoffs werden in einem Zeitraum von 2 bis 5 Stunden nach Einnahme einer Kapsel erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol liegt bei 55 %. Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn Itraconazol direkt nach einer vollständigen Mahlzeit eingenommen wird.

Die Resorption von Itraconazol aus Sporanox-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. H2 Rezeptorantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) oder bei Patienten mit Achlorhydrie verursacht durch bestimmte Erkrankungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Resorption von Itraconazol kann bei Patienten durch Nüchterneinnahme gesteigert werden, wenn Sporanox-Kapseln mit einem säurehaltigen Getränk, wie ein nicht-diätetisches Cola-Getränk, eingenommen werden. Als Sporanox-Kapseln als 200 mg Einzelgabe nüchtern mit einer nicht-diätetischen Cola nach Ranitidin-Vorbehandlung (einem H2 Rezeptorantagonisten) eingenommen wurden, war die Itraconazol Resorption vergleichbar mit der Resorption bei der alleinigen Einnahme von Sporanox-Kapseln.

Die Itraconazol Exposition ist bei der Kapselformulierung niedriger als bei der Lösung zum Einnehmen, wenn die gleiche Dosierung des Arzneistoffes gegeben wird.

Verteilung
Itraconazol wird zu 99,8 % an Plasmaproteine gebunden, insbesondere an Plasma-Albumin (99,6 % beim Hydroxy-Metaboliten). Itraconazol hat auch eine deutliche Affinität für Lipide. Nur 0,2 % des Wirkstoffs sind frei im Plasma vorhanden. Itraconazol hat im Körper ein großes Verteilungsvolumen von > 700 l, was auf eine extensive Verteilung auf die Körpergewebe hinweist: die in Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln festgestellten Konzentrationen waren 2- bis 3-mal 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 Hauptmetabolit ist Hydroxy-Itraconazol, welcher in-vitro eine mit Itraconazol vergleichbare antimykotische Aktivität besitzt. Die Talplasmakonzentrationen des Metaboliten sind ungefähr zweimal höher als die von Itraconazol.

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

Da die Umverteilung von Itraconazol, die aus keratinhältigen Geweben erfolgt, vernachlässigbar erscheint, kann davon ausgegangen werden, dass die Eliminierung von Itraconazol aus diesen Geweben über die epidermale Regeneration erfolgt. Während nach Beendigung der Therapie Itraconazol innerhalb von 7 Tagen nicht mehr im Plasma nachgewiesen werden kann, bleiben therapeutische Spiegel in der Haut über 2 - 4 Wochen nach einer 4-wöchigen Behandlung erhalten. Im Nagel können Itraconazolspiegel bereits innerhalb 1 Woche nach Behandlungsbeginn nachgewiesen werden; nach Beendigung einer 3-monatigen Therapie sind therapeutische Spiegel noch mindestens 6 Monate im Nagel nachweisbar.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Itraconazol wird vorwiegend 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. Für die Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit Leberzirrhose sind keine Daten verfügbar (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen nur begrenzt Daten vor. Eine pharmakokinetische Studie, in der eine 200 mg Einzeldosis Itraconazol (4 Kapseln zu 50 mg) gegeben wurde, wurde bei drei Patientengruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion (Urämie: n = 7; Hämodialyse: n = 7 und kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse: n = 5) durchgeführt. Bei den urämischen Patienten mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von 13 ml/min x 1,73 m² war die Exposition, gemessen an der AUC, im Vergleich zu Patienten mit normalen Parametern geringfügig reduziert. Diese Studie zeigte keinen signifikanten Effekt der Hämodialyse oder der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse auf die Pharmakokinetik von Itraconazol (T_{max}, C_{max} und AUC0-8h). Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven zeigten in allen drei Gruppen eine große interindividuelle Variabilität.

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

Es sind keine Daten bezüglich einer Langzeitanwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar. Eine Dialyse hat keine Auswirkung auf die Halbwertszeit oder die Clearance von Itraconazol oder Hydroxy-Itraconazol (siehe 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 oralen Lösung variiert zwischen 1,5 und 12,5 mg/kg KG/Tag, einmal oder zweimal täglich angewendet. Die intravenöse Formulierung wurde entweder als 2,5 mg/kg KG Einzelinfusion oder als 2,5 mg/kg KG-Infusion, einmal oder zweimal täglich angewendet. Bei gleicher täglicher Dosis waren bei zweimal täglicher Dosierung verglichen mit einmal täglicher Dosierung die Spitzen- und Talkonzentrationen mit denen der Erwachsenen bei einmal täglicher Dosierung vergleichbar. Es wurde keine signifikante Altersabhängigkeit für die Itraconazol AUC sowie die gesamte Körperclearance beobachtet, wohingegen schwache Assoziation

zwischen Alter und Itraconazol Verteilungsvolumen, C_{max} und terminale Eliminationsrate bemerkt wurden. Die apparente Itraconazol Clearance und das Verteilungsvolumen scheinen vom Körpergewicht abhängig zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Itraconazol

Itraconazol ist kein primäres Karzinogen bei Ratten bei bis zu 13 mg/kg/Tag (männlich) und 52 mg/kg/Tag (weiblich) oder bei Mäusen bei bis zu 80 mg/kg/Tag (dem 1fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen [MRHD] basierend auf mg/m^2/Tag).

Präklinische Daten zu Itraconazol ergaben keine Hinweise auf Gentoxizität, primäre Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität. Bei hohen Dosen von 40 und 80 mg/kg/Tag (1- und 2-fache MRHD in mg/m^2/Tag) wurden bei Ratten Auswirkungen in der Nebennierenrinde, der Leber und dem mononukleären Phagozytensystem beobachtet. Diese scheinen jedoch eine geringe Relevanz für die beabsichtigte klinische Verwendung zu haben. Bei jungen Hunden war nach Langzeitverabreichung von Itraconazol eine insgesamt niedrigere Knochenmineraldichte festzustellen (bis zu 20 mg/kg/Tag [2-fache MRHD in mg/m^2/Tag] wurde keine Toxizität beobachtet), und bei Ratten wurden eine herabgesetzte Knochenplattenaktivität, eine Verdünnung der *Zona compacta* der großen Knochen und eine erhöhte Knochenbrüchigkeit beobachtet.

Itraconazol wurde einer Reihe von Standardtests zur präklinischen Sicherheit unterzogen.
Studien zur akuten Toxizität bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden weisen auf eine hohe Sicherheitsbreite hin. Studien an Ratten und Hunden zur Toxizität nach Langzeiteinnahme zeigten, auf welche verschiedenen Organe oder Gewebe Itraconazol hauptsächlich toxisch wirkt: Nebennierenrinde, Leber und mononukleares Phagozyten-System; außerdem traten Störungen des Fettstoffwechsels auf, die sich in Form von Xanthomzellen in verschiedenen Organen zeigten.
Nach hoher Dosierung zeigte die Nebennierenrinde histologisch eine reversible Schwellung mit zellulärer Hypertrophie der Zona reticularis und fasciculata, die manchmal mit einer Verdünnung der Zona glomerulosa einherging. Bei hohen Dosierungen wurden reversible Veränderungen der Leber festgestellt. An den Sinusoidalzellen und bei der Vakuolisierung der Hepatozyten wurden leichte Veränderungen beobachtet, wobei letzteres auf eine Zelldysfunktion hindeutet, jedoch ohne sichtbare Hepatitis oder Leberzellnekrose. Histologische Veränderungen des mononuklearen Phagozyten-Systems zeichneten sich hauptsächlich durch Makrophagen mit erhöhten Mengen an eiweißartigem Material in verschiedenen Parenchymgeweben aus.

Es gibt keine Anzeichen für ein mutagenes Potential von Itraconazol. Bei Mäusen und weiblichen Ratten zeigten sich keine primär kanzerogenen Effekte. Bei männlichen Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Weichteilsarkomen, die auf den Anstieg der nicht-neoplastischen, chronisch entzündlichen Reaktionen des Bindegewebes als Folge erhöhter Cholesterinspiegel und Cholesterinablagerungen im Bindegewebe zurückzuführen ist. Die Gesamttumorinzidenz war bei den behandelten Ratten vergleichbar mit der Kontrollgruppe.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität während der Behandlung mit Itraconazol. Es wurde festgestellt, dass Itraconazol in hohen Dosen einen dosisbezogenen Anstieg von Maternal-Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität bei Ratten und Mäusen verursacht. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität hauptsächlich in Form von Skelettmissbildungen; bei Mäusen in Form von Enzephalozelen und Macroglossie. Bei Kaninchen wurden keine ähnlichen Effekte gesehen (Dosierung: bis 80 mg/kg). Bei der Prüfung der peri- und postnatalen Entwicklung gab es keine Effekte, außer einer leichten Gewichtsreduktion der Jungtiere in der 80-mg/kg-Gruppe, bedingt durch die geringere Futteraufnahme und Gewichtszunahme der Muttertiere. Missbildungen traten nicht auf.

Bei jungen Hunden wurde nach Langzeitgabe von Itraconazol ein geringerer Mineralgehalt der Knochen beobachtet.

In drei toxikologischen Studien an Ratten rief Itraconazol Schädigungen des Knochens hervor. Zu diesen Schädigungen zählen eine herabgesetzte Knochenplattenaktivität, Verdünnung der Zona compacta der großen Knochen und eine erhöhte Brüchigkeit der Knochen.

Reproduktionstoxikologie
Es wurde festgestellt, dass Itraconazol bei Ratten ab 40 mg/kg/Tag und bei Mäusen ab 80 mg/kg/Tag (jeweils dem 1fachen der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen basierend auf mg/m^2/Tag) einen dosisabhängigen Anstieg der maternalen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursacht. Bei Ratten zeigte sich die Teratogenität hauptsächlich in Form von Skelettmissbildungen, bei Mäusen in Form von Enzephalozelen und Makroglossie. Bei Kaninchen wurden bis zu einer Dosis von 80 mg/kg/Tag (4-fache MRHD in mg/m^2/Tag) keine teratogenen Auswirkungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Pellets (bestehend aus Saccharose, Maisstärke, Stärkesirup), Hypromellose, Macrogol, gereinigtes Wasser;
Kapselhülle: Titandioxid (E-171), Indigotin (E-132), Erythrosin (E-127) und Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht unter 15 °C und über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/PVC-HDPE-PVDC Blisterpackungen zu 14 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN - CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, 1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19236

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.01.1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

02/2025

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig