

Itraconazol STADA 100 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Längliche, rote, undurchsichtige Hartgelatine kapsel (Größe 0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Itraconazol ist indiziert für die Behandlung der folgenden Pilzinfektionen, wenn angenommen wird, dass diese darauf ansprechen:

- Vulvovaginal-Candidose
- Orale Candidose
- Pityriasis versicolor
- Dermatomykosen, Onychomykosen (durch Dermatophyten und Hefen verursacht).

Dabei sind die offiziellen Leitlinien zur geeigneten Anwendung von Antimykotika zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Itraconazol-Hartkapseln sind zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sollten unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten als Ganzes eingenommen werden.

Erwachsene

Vulvovaginal-Candidose

Für 1 Tag morgens 200 mg und abends 200 mg.

Orale Candidose

Über 2 Wochen 1-mal täglich 100 mg.

Pityriasis versicolor

Über 1 Woche 1-mal täglich 200 mg.

Tinea corporis/cruris

Über 2 Wochen 1-mal täglich 100 mg.

Tinea pedis/manus

Über 4 Wochen 2-mal täglich 100 mg.

Onychomykosen

a) als Pulstherapie:

Zehennägel mit oder ohne infizierte Fingernägel

Über 7 Tage 2-mal täglich 200 mg, gefolgt von einer 3-wöchigen behandlungsfreien Phase, insgesamt 3-mal.

Fingernägel

Über 7 Tage 2-mal täglich 200 mg, gefolgt von einer 3-wöchigen behandlungsfreien Phase, insgesamt 2-mal.

b) oder:

Über 3 Monate 1-mal täglich 200 mg.

Bei Hautinfektionen wird die optimale klinische Wirkung 1 – 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung und bei Nagelinfektionen 6 – 9 Monate nach Beendigung der Behandlung erzielt. Grund dafür ist die langsamere Elimination von Itraconazol aus Haut und Nägeln im Vergleich zum Plasma.

Kinder (unter 12 Jahren)

Die Anwendung von Itraconazol bei Kindern kann aufgrund nicht ausreichender Daten zu Itraconazol bei Kindern nicht empfohlen werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Die Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten kann aufgrund nicht ausreichender Daten zu Itraconazol bei älteren Patienten nicht empfohlen werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das Risiko.

Eingeschränkte Leberfunktion

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Zirrhose wurde eine geringfügige Abnahme der oralen Bioverfügbarkeit beobachtet, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Die terminale Halbwertszeit war signifikant verlängert. Falls erforderlich sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Möglicherweise ist eine Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz niedriger ausfallen. Eine Dosisanpassung kann in Betracht gezogen werden. Möglicherweise ist eine Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich. Itraconazol ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 4.4).

Verminderte Azidität des Magens

Die Resorption von Itraconazol wird durch eine verminderte Azidität des Magens beeinträchtigt. Für Informationen zu Patienten mit Achlorhydrie und Patienten, die eine Therapie mit Säuresekreptionshemmern oder säureneutralisierenden Arzneimitteln erhalten, siehe Abschnitt 4.4.

Bei Patienten mit AIDS und solchen mit Neutropenie kann eine verminderte Resorption zu niedrigen Itraconazol-Blutspiegeln und mangelnder Wirksamkeit führen. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Blutspiegel und, falls erforderlich, eine Anhebung der Itraconazol-Dosis auf 2-mal täglich 200 mg angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Itraconazol ist kontraindiziert bei Patienten, die Terfenadin, Astemizol, Mizolastin, Cisaprid, Dofetilid, Chinidin, Pimozid, Nisoldipin, Eletriptan, über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktasehemmer wie Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin, Triazolam, oral angewendetes Midazolam und Ergotalkaloide einnehmen/anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern sind begrenzt. Itraconazol STADA 100 mg Kapseln sollten aus diesem Grund nicht bei Kindern angewendet werden, mit Ausnahme von Fällen, in denen die erwarteten positiven Wirkungen die möglichen Risiken überwiegen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Itraconazol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Zirrhose ist die terminale Halbwertszeit verlängert und die Bioverfügbarkeit erniedrigt. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz ist die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol erniedrigt. Eine Dosisanpassung kann in Betracht gezogen werden. In einer Studie zu intravenösem Itraconazol an gesunden Probanden wurde eine vorübergehende asymptotische Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass Itraconazol eine negativ inotrope Wirkung hat und Itraconazol wurde mit Berichten über dekompensierte Herzinsuffizienz in Zusammenhang gebracht. Itraconazol sollte bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und solchen mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte nicht angewendet werden, es sei denn der Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko. Bei der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung sollten Faktoren wie der Schweregrad der Indikation, Dosis und Dauer der Behandlung sowie individuelle Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz berücksichtigt werden. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung vorsichtig erfolgen und die Patienten sollten über die Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufgeklärt und unter der Behandlung auf Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Sollte es unter der Behandlung zu derartigen Symptomen kommen, sollte Itraconazol abgesetzt werden.

Verminderte Azidität des Magens

Die Resorption von Itraconazol wird durch eine verminderte Azidität des Magens beeinträchtigt. Bei Patienten, die auch säureneutralisierende Arzneimittel (z.B. Aluminiumhydroxid) erhalten, sollten diese mindestens zwei Stunden nach Einnahme der Itraconazol-Hartkapseln angewendet werden. Bei Patienten mit Achlorhydrie bei bestimmten Patienten mit AIDS und bei Patienten, die eine Behandlung mit Säuresekreptionshemmern (z.B. H₂-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer) erhalten, ist es ratsam, die Itraconazol-Hartkapseln zusammen mit einem Kohlensäure-haltigen Getränk einzunehmen.

In sehr seltenen Fällen kam es unter der Anwendung von Itraconazol zu einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, darunter einige Fälle eines tödlich verlaufenden akuten Leberversagens. Einige dieser Fälle betrafen Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung und einige wurden im ersten Behandlungsmonat beobachtet, davon einige in der ersten Woche. Bei Patienten, die Itraconazol erhalten, ist eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen. Die Patienten sollten darüber unterrichtet werden, Zeichen und Symptome, die auf eine Hepatitis hinweisen, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, abdominelle Schmerzen und Dunkelfärbung des Urins, sofort ihrem Arzt mitzuteilen. In diesen Fällen sollte die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden und eine Kontrolle der Leberfunktion erfolgen. Die meisten Fälle einer schwerwiegenden Hepatotoxizität betrafen Patienten, die eine vorbestehende Lebererkrankung aufwiesen, in einer systemischen Indikation behandelt wurden, relevante andere Erkrankungen hatten und/oder andere hepatotoxische Arzneimittel einnahmen. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymen oder aktiver Lebererkrankung und bei solchen, bei denen es unter anderen Arzneimitteln zu einer Lebertoxizität gekommen ist, sollte auf eine Behandlung verzichtet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko einer Leberschädigung. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Leberenzyme erforderlich.

Sollte es zu einer Neuropathie kommen, die gegebenenfalls auf Itraconazol zurück zu führen ist, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Bei gemeinsamer Anwendung von Itraconazol mit Kalziumkanalblockern ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Itraconazol ist ein starker Hemmer von CYP3A4. Die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, kann zu klinisch relevanten Wechselwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Itraconazol sollte nicht innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit CYP3A4-induzierenden Substanzen (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut) angewendet werden. Die gemeinsame Anwendung von Itraconazol mit diesen Substanzen kann zu subtherapeutischen Itraconazol-Plasmaspiegeln und damit zu einem Therapieversagen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose.

Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glucose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol STADA nicht einnehmen.

Es kann nicht erwartet werden, dass Fluconazol-resistente Stämme von Candida-Spezies gegenüber Itraconazol empfindlich sind. Vor Beginn einer Itraconazol-Therapie sollte idealerweise eine Empfindlichkeitstestung erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Itraconazol

Itraconazol wird überwiegend über CYP3A4 metabolisiert.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren

Es wurden Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, durchgeführt. Die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-itraconazol wurde in einem Maße reduziert, dass es zu einer deutlichen Wirksamkeitseinbuße kommen kann. Die Kombination von Itraconazol mit starken Enzyminduktoren wird nicht empfohlen. Vergleichbare Auswirkungen sind bei anderen Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Isoniazid zu erwarten. Außerdem sollte auch nach Beendigung einer Behandlung mit einem Arzneimittel, das CYP3A4 induziert, über 2 Wochen kein Itraconazol verabreicht werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen

Da Itraconazol vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert wird, können starke Hemmer dieses Enzyms die Bioverfügbarkeit von Itraconazol steigern. Beispiele sind: Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Sildenafil, Tadalafil, bestimmte antineoplastische Substanzen, Sirolimus, Clarithromycin und Erythromycin.

Omeprazol

Bei gemeinsamer Verabreichung von Itraconazol mit Omeprazol (einem Protonenpumpenhemmer), wurde die Itraconazol-Exposition um 65% reduziert. Diese Wechselwirkung beruht vermutlich auf der verminderten Resorption, die pH-abhängig ist. Es ist zu erwarten, dass andere Protonenpumpenhemmer ähnliche Auswirkungen haben (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Einfluss von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Itraconazol ist ein starker Hemmer von CYP3A4 und hemmt den Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Substraten und Itraconazol kann zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung der Wirkungen sowie zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen.

Kontraindizierte Kombinationen sind

Terfenadin, Astemizol, Pimozid, Cisaprid, Triazolam, oral verabreichtes Midazolam, Dofetilid, Mizolastin, Chinidin, Nisoldipin, Eletriptan, über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktasehemmer wie Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin, Ergotalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin).

Bei gemeinsamer Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich

Bei gemeinsamer Anwendung von Itraconazol mit anderen CYP3A-Substraten ist Vorsicht geboten. Plasmaspiegel, Wirkungen und Nebenwirkungen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel sind zu kontrollieren und gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung erforderlich. Es ist darauf hinzuweisen, dass die folgende Auflistung nicht vollständig ist und Itraconazol auch mit anderen über CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln Wechselwirkungen aufweisen kann. Über CYP3A4 metabolisierte Calciumantagonisten (Dihydropyridine, Verapamil).

Orale Antikoagulantien

Itraconazol kann die Wirkungen von Warfarin verstärken. Bei Einsatz der Kombination wird empfohlen, die Prothrombinzeit zu überwachen.

HIV-Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Indinavir, Saquinavir

Da HIV-Proteaseinhibitoren überwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, werden bei gemeinsamer Anwendung erhöhte Plasmakonzentrationen erwartet.

Substanzen zur Behandlung von Erektionsstörungen wie Sildenafil und Tadalafil

Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel steigern. Dadurch kann es möglicherweise zu Nebenwirkungen kommen.

Bestimmte antineoplastische Substanzen wie Vinkaalkaloide, Busulfan, Docetaxel und Trimetrexat

Itraconazol kann den Metabolismus dieser Arzneimittel hemmen. Bei gemeinsamer Anwendung fiel die Clearance von Busulfan um 20% reduziert aus.

Bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus

Itraconazol kann die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel anheben. Dadurch kann es möglicherweise zu Nebenwirkungen kommen. Bei gemeinsamer Anwendung mit Itraconazol müssen die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus überwacht werden.

Digoxin und P-gp-Substrate

Itraconazol scheint P-gp zu hemmen. Die gemeinsame Verabreichung von Digoxin und Itraconazol führte zu erhöhten Digoxin-Plasmakonzentrationen und Symptomen einer Digoxin-Toxizität. Es liegt nahe, dass die Digoxin-Clearance in den Harn abnimmt, da Itraconazol die Wirkung von P-Glykoprotein hemmen kann, das Digoxin aus den Tubuluszellen der Nieren in den Urin transportiert. Während einer gemeinsamen Verabreichung mit Itraconazol müssen die Digoxin-Plasmaspiegel engmaschig überwacht werden.

Dexamethason

Itraconazol reduziert die Clearance von intravenös verabreichtem Dexamethason um 68%.

Methylprednisolon

Itraconazol hemmt den Metabolismus von Methylprednisolon. Es wurden eine Zunahme der Exposition um das 4-fache und eine Verlängerung der Halbwertszeit um das Doppelte beobachtet. Bei ausbleibender Dosisanpassung besteht, insbesondere bei langfristiger Anwendung, das Risiko für Steroid-Nebenwirkungen.

Alprazolam

Die gemeinsame Verabreichung von Itraconazol und Alprazolam führte zu einer Hemmung der Alprazolam-Clearance um 60%. Erhöhte Plasmakonzentrationen könnten zu einer Verstärkung und Verlängerung der hypnotischen und sedativen Wirkungen führen.

Buspiron

Die gemeinsame Verabreichung von Itraconazol und Buspiron (einmalige orale Verabreichung) führen zu einem signifikanten Anstieg (19-fach) der Bioverfügbarkeit. Wenn eine gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Buspiron erforderlich ist, muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Andere: Carbamazepin, Alfentanil, Brotizolam, intravenöses Midazolam, Rifabutin, Ebastin, Reboksetin

Die Bedeutung des Konzentrationsanstiegs und die klinische Relevanz dieser Änderungen bei gemeinsamer Anwendung mit Itraconazol muss noch untersucht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Itraconazol ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Kapseln mit Itraconazol bei schwangeren Frauen vor. Kurz nach der Marktzulassung wurde über Fälle von kongenitalen Anomalien berichtet; Missbildungen betrafen das Skelettsystem, den Urogenitaltrakt sowie das Herz-Kreislauf-System und das Auge. Epidemiologische Daten zum Einsatz von Itraconazol in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten – die überwiegend eine kurzfristige Therapie betrafen – zeigten kein erhöhtes Missbildungsrisiko. Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 4 Wochen nach einer Behandlung mit Itraconazol eine effektive Kontrazeption durchführen.

Stillzeit

Itraconazol wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Der erwartete Nutzen der Itraconazol-Therapie sollte gegen das Risiko des Stillens abgewogen werden. Es sollte entschieden werden, entweder das Stillen oder aber die Itraconazol-Therapie abzubrechen bzw. die Itraconazol-Therapie nicht durchzuführen.

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

Itraconazol hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 9% der Patienten sind unter einer Itraconazol-Therapie Nebenwirkungen zu erwarten. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war insbesondere bei Patienten, die eine längerfristige (etwa 1 Monat) kontinuierliche Therapie erhalten, höher (etwa 15%). Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren gastrointestinale, hepatische oder dermatologische Ursprungs.

Innerhalb jeder Systemorganklasse wurden die folgenden Nebenwirkungen mit nachstehender Häufigkeit beobachtet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich Einzelfälle.

Auf der Grundlage der Erfahrungen nach Marktzulassung wurden die folgenden unerwünschten Wirkungen sehr selten genannt ($< 1/10.000$):

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische, anaphylaktoide und allergische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypokaliämie, Hypertriglyceridämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen und Schwindel.

Herzkrankungen

Dekompensierte Herzinsuffizienz.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Lungenödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhö und Obstipation.

Leber- und Gallenerkrankungen

Tödlich verlaufendes akutes Leberversagen, schwerwiegende Hepatotoxizität, Hepatitis, reversible Anstiege der Leberenzyme.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Urtikaria, Alopezie und Hautauschlag sowie Pruritus.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Menstruationsstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Allergische Reaktionen und Ödeme.

4.9 Überdosierung

Es können Übelkeit, abdominelle Schmerzen, Schwindel, Kopfschmerzen und andere beschriebene unerwünschte Ereignisse auftreten und verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei versehentlicher Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch mit supportiven Maßnahmen behandelt werden. In der ersten Stunde nach der Einnahme kann eine Magenspülung vorgenommen werden. Sofern geeignet kann Aktivkohle verabreicht werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Itraconazol ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

In-vitro-Studien zeigten, dass Itraconazol die Ergosterol-Synthese in Pilzzellen reduziert. Ergosterol ist ein lebenswichtiger Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Eine Reduktion seiner Synthese hat letztendlich eine antimykotische Wirkung.

Itraconazol ist ein substituiertes Triazol-Antimykotikum und bei Infektionen wirksam, die durch Dermatophyten (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epi-dermophyton floccosum*), Hefen (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., einschließlich *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* sowie unterschiedliche andere Pilze und Hefen hervorgerufen sind.

Candida glabrata, *Candida tropicalis* und Fluconazol-resistente *Candida*-spp.-Isolate zeigen häufig eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Itraconazol. Itraconazol ist gegen Zygomycetes (d.h. *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. und *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. und *Scopulariopsis* spp. unwirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol ist am höchsten, wenn die Hartkapseln unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach oraler Anwendung innerhalb von 3 – 4 Stunden erreicht. Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch und weist eine terminale Halbwertszeit von 1,0 bis 1,5 Tagen aus. Unter chronischer Anwendung wird nach 1 – 2 Wochen ein *Steady-State* erreicht. Die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Itraconazol betragen 3 – 4 Stunden nach der Anwendung 0,4 Mikrogramm/ml (100 mg pro Tag), 1,1 Mikrogramm/ml (200 mg pro Tag) und 2,0 Mikrogramm/ml (zweimal täglich 200 mg). Die Resorption ist Magen-pH-abhängig, wobei es mit steigendem pH-Wert zu einer geringeren Resorption kommt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Itraconazol beträgt 99,8%. Die Itraconazol-Konzentration im Vollblut beträgt 60% der Konzentration im Plasma. Die Aufnahme in Keratin-haltige Gewebe, insbesondere in die Haut, ist bis zu 4-mal höher als die Aufnahme in das Plasma und die Elimination von Itraconazol steht in Beziehung zur epidermalen Regeneration. Im Gegensatz zu den Plasmakonzentrationen, die nach Absetzen der Therapie innerhalb von 7 Tagen Werte unterhalb der Nachweisgrenze erreichen, sind in der Haut nach Absetzen einer 4-wöchigen Therapie noch über 2-4 Wochen therapeutische Konzentrationen gegeben. In den Nägeln lässt sich bereits eine Woche nach Therapiebeginn ein Itraconazol-Gehalt nachweisen, der nach Beendigung einer 3-monatigen Behandlung über mindestens 6 Monate erhalten bleibt. Itraconazol ist auch im Talg und in geringerem Maße im Schweiß nachweisbar.

Im Vaginalgewebe sind nach Beendigung einer 3-tägigen Therapie mit 200 mg pro Tag über 2 Tage und nach Beendigung einer 1-tägigen Therapie mit morgens und abends 200 mg über 3 Tage therapeutische Spiegel nachweisbar.

Metabolismus

Itraconazol wird in der Leber vorwiegend über das CYP3A4-Isoenzym umfangreich zu einer großen Zahl von Metaboliten verstoffwechselt. Einer der Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, das *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Wirksamkeit aufweist wie Itraconazol. Die über Bioassays bestimmten Antimykotika-Spiegel betragen etwa das 3-fache der mittels HPLC bestimmten Itraconazol-Spiegel.

Elimination

Die Elimination von Itraconazol im Stuhl macht zwischen 3 und 18% der Dosis und die renale Elimination weniger als 0,03% der Dosis aus. Etwa 35% der Dosis werden innerhalb von einer Woche in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden.

Bestimmte Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Itraconazol-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit Niereninsuffizienz im subtherapeutischen Bereich liegen (siehe Abschnitt 4.2). Itraconazol ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion: Itraconazol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Die terminale Halbwertszeit war jedoch signifikant verlängert (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien wurden nach wiederholter Verabreichung die folgenden Organe als wichtigste Zielorgane identifiziert: Nebennierenrinde, Leber, mononukleäres Phagozytosesystem und Störungen des Lipidmetabolismus, die sich als in unterschiedlichen Organen auftretende Xanthomzellen manifestieren.

Es gibt keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Itraconazol.

In präklinischen Studien an männlichen Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Weichteilsarkomen, die auf die Zunahme nicht-neoplastischer, chronischer Entzündungsreaktionen des Bindegewebes als Folge erhöhter Cholesterinspiegel und einer Cholesterinose im Bindegewebe zurückgeführt wurde.

Es gibt keine Hinweise auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität unter einer Itraconazol-Therapie. Es wurde gezeigt, dass Itraconazol bei Ratten und Mäusen in hohen Dosen eine dosisabhängige Zunahme der mütterlichen Toxizität, Embryotoxizität und Teratogenität verursacht. Bei Ratten bestand die Teratogenität in Skelettdéfekten und bei Mäusen in Enzephalozelen und Makroglossie.

Bei Junghunden wurde nach chronischer Itraconazol-Verabreichung eine allgemein niedrigere Knochenmineraldichte beobachtet.

In drei Toxikologie-Studien an Ratten induzierte Itraconazol Knochendéfekte. Dazu gehörten eine verminderte Aktivität der Knochenplatte, eine Verdünnung der Compacta der großen Knochen und eine vermehrte Knochenbrüchigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Zucker-Stärke Pellets (Saccharose, Maisstärke), Hypromellose, Sorbitanstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Hartgelatinekapsel: Oberteil/Unterteil: Gelatine, Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen

Blister enthalten 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 oder 84 Hartkapseln in Folienstreifen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Stada Arzneimittel, Wien.

8. Zulassungsnummer: 1-26113

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 27. Oktober 2005 / 14. Februar 2010.

10. Stand der Information: Oktober 2010.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: Packungen mit 4, 14 und 28 Kapseln.

PKZ: 4 ST F D (EKO: G) [7.60] , 14 ST F D (EKO: G) [17.95] , 28 ST D (EKO: G) [32.15]