



Mylan dura

## Itraconazol dura® 100 mg Hartkapseln

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS***Itraconazol dura 100 mg Hartkapseln***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Itraconazol.

Sonstiger Bestandteil: 195 mg Sucrose/Kapsel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Längliche, rote, undurchsichtige Hartgelatinekapseln (Größe 00) mit dem Aufdruck "MYLAN" über "IE 100" axial in weißer Tinte auf dem Kapselober- und -unterteil.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Vulvovaginale Candidose, orale Candidose, Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus) und Onychomykosen (durch Dermatophyten und Hefen verursacht), Pityriasis versicolor.
- Lymphokutane Sporotrichose, Parakokzidioidomykose, Blastomykose (bei immunkompetenten Patienten) und Histoplasmose.
- Itraconazol kann zur Behandlung von Patienten angewendet werden, die an invasiver Aspergillose leiden und nicht auf Amphotericin B ansprechen oder dieses nicht tolerierten.

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

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung****Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche:**Vulvovaginale Candidose:

200 mg morgens und 200 mg abends für einen Tag.

Orale Candidose:

100 mg einmal täglich über 2 Wochen.

Tinea corporis/Tinea cruris:

100 mg einmal täglich über 2 Wochen.

Tinea pedis/Tinea manus:

100 mg einmal täglich über 4 Wochen.

Pityriasis versicolor:

200 mg einmal täglich über 1 Woche.

Onychomykosen:Intervalltherapie:

Ein Behandlungszyklus besteht aus 2 Kapseln zweimal täglich (400 mg/Tag) über 1 Woche, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Wochen.

Bei Infektionen der Fußnägel werden insgesamt 3 Behandlungszyklen angewendet, bei Infektionen der Fingernägel werden 2 Behandlungszyklen empfohlen.

Kontinuierliche Behandlung:

2 Kapseln (200 mg/Tag) einmal täglich über 3 Monate.

Das Behandlungsergebnis wird sich auch nach Beendigung der Behandlung fortsetzen, wenn der Nagel nachwächst.

Lymphokutane Sporotrichose\*:

100 mg einmal täglich über 3 Monate.

Parakokzidioidomykose\*:

100 mg einmal täglich über 6 Monate.

Blastomykose\*:

100 mg einmal täglich über 6 Monate. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

Histoplasmose\*:

200 mg einmal täglich über 8 Monate. Die Dosis kann auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

Invasive Aspergillose:

Die Behandlung beginnt mit einer Dosierung von 200 mg dreimal täglich über 4 Tage und wird mit einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich so lange fortgesetzt, bis die Kulturen negativ oder die Läsionen abgeheilt sind (nach 2-5 Monaten) oder sich zumindest die Neutropenie normalisiert hat.

\*) Die angegebenen Behandlungszeiten sind Durchschnittswerte, die abhängig von der Schwere der Beschwerde oder der klinischen und mykologischen Heilung variieren können.

Eine optimale klinische Wirkung wird bei Hautinfektionen 1-4 Wochen und bei Nagelinfektionen 6-9 Monate nach Abschluss der Behandlung erzielt. Der Grund hierfür ist, dass Itraconazol langsamer aus der Haut und aus den Nägeln als aus dem Plasma eliminiert wird.

Kinder (unter 12 Jahren):

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Verwendung von Itraconazol bei Kindern zu empfehlen, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

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

Leberfunktionsstörungen:

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ein leichter, statistisch nicht signifikanter Rückgang der oralen Bioverfügbarkeit beobachtet. Die termi-

nale Halbwertszeit war nur geringfügig, aber statistisch signifikant verlängert. Bei Bedarf sollte die Dosis angepasst werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol verringert sein. Eine Dosisanpassung kann in Erwägung gezogen werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel kann notwendig sein. Itraconazol kann nicht durch Dialyse eliminiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Verringerte Magenazidität:

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

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

**Art und Dauer der Anwendung:**

Die Itraconazol Hartkapseln sind zum Einnehmen.

Die Hartkapseln sind direkt nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Die Hartkapseln sind unzerkaut einzunehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Itraconazol Hartkapseln sind kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

- Die gleichzeitige Behandlung mit *Itraconazol dura* und den folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- über CYP3A4 metabolisierte Substrate, die das QT-Intervall verlängern können, z. B. Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin. Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol Hartkapseln kann zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Substrate und somit zu Verlängerungen des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu Torsade de pointes führen.

- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin.

Itraconazol dura<sup>®</sup> 100 mg Hartkapseln

- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
- Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin
- Itraconazol Hartkapseln sollten nicht bei Patienten angewendet werden, die Zeichen einer ventrikulären Dysfunktion aufweisen wie dekompensierte Herzinsuffizienz (auch in der Krankengeschichte). Davon ausgenommen ist die Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerwiegender Infektionen. Siehe Abschnitt 4.4.
- Itraconazol Hartkapseln dürfen nicht in der Schwangerschaft angewendet werden (davon ausgenommen sind lebensbedrohliche Erkrankungsfälle). Siehe Abschnitt 4.6.

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol Hartkapseln einnehmen, müssen geeignete Verhütungsmethoden anwenden. Ein wirksamer Empfängnischutz muss bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol Hartkapseln fortgesetzt werden.

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

##### Kreuzallergien

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

##### Wirkungen auf die Herzfunktion

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die intravenöse Anwendung von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung, die bis zur Anwendung der nächsten Infusion verschwand. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung für die Anwendung oraler Darreichungsformen ist nicht bekannt.

Itraconazol scheint einen negativ inotropen Effekt zu haben. Die Anwendung von Itraconazol ist mit Berichten über dekompensierte Herzinsuffizienz verbunden. Herzinsuffizienz wurde häufiger in Spontanberichten bei einer Tagesgesamt-dosis von 400 mg dokumentiert als bei niedrigeren Tagesdosen. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz mit der Tagesgesamt-dosis von Itraconazol steigen könnte.

Itraconazol darf bei Patienten mit bestehender dekompensierter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz in der Krankengeschichte nicht angewendet werden, außer wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken deutlich überwiegt. Bei der Abwägung des Nutzens und der Risiken der Behandlung für den einzelnen Patienten sind Faktoren wie die Schwere der Indikation, Dosierung (z. B. Tagesgesamt-dosis) und individuelle Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu berücksichtigen. Zu den Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen und Herzklappenerkrankungen, bedeutende Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Betroffene Patienten sollten über die Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz informiert werden, mit besonderer Vorsicht behandelt und während der Behandlung auf Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Treten während der Behandlung derartige Symptome auf, ist Itraconazol abzusetzen.

Calciumkanalblocker können negativ inotrope Effekte haben, die additiv zu den Effekten von Itraconazol sein können. Itraconazol kann zudem die Metabolisierung von Calciumkanalblockern hemmen. Deshalb ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Itraconazol und Calciumkanalblockern aufgrund des erhöhten Risikos einer dekompensierten Herzinsuffizienz Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

##### Wirkungen auf die Leber

In sehr seltenen Fällen kam es unter Behandlung mit Itraconazol zu schweren hepatotoxischen Reaktionen, darunter einige Fälle von akutem Leberversagen mit tödlichem Verlauf. In den meisten Fällen betraf dies Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, Patienten, die wegen systemischer Indikationen behandelt wurden, andere schwerwiegende Erkrankungen hatten und/oder andere hepatotoxische Substanzen einnahmen. Bei einigen Patienten gab es keine bedeutenden Risikofaktoren für eine Lebererkrankung. Einige der Fälle wurden während des ersten Behandlungsmonats beobachtet, manche davon bereits in der ersten Woche. Bei Patienten, die mit Itraconazol behandelt werden, ist eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen. Die Patienten sind auch anzuweisen, ihren Arzt umgehend über Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen und dunkel gefärbter Urin zu informieren. Bei diesen Patienten ist die Behandlung umgehend abzusetzen

und eine Leberfunktionsprüfung durchzuführen. Patienten mit erhöhten Leberenzymen oder aktiver Lebererkrankung und bei Patienten, bei denen schon früher eine Lebertoxizität nach Anwendung anderer Arzneimittel aufgetreten ist, sollte eine Behandlung mit Itraconazol nur dann begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko einer Leberschädigung überwiegt. In solchen Fällen ist eine Überwachung der Leberenzyme während der Behandlung notwendig.

##### Verminderte Magenazidität

Die Resorption von Itraconazol aus *Itraconazol dura 100 mg Hartkapseln* wird durch ein Absinken des pH-Wertes im Magen beeinflusst. Bei Patienten, die gleichzeitig mit säureneutralisierenden Mitteln (z. B. Aluminiumhydroxid) behandelt werden, sind diese Mittel frühestens 2 Stunden nach Einnahme von Itraconazol anzuwenden. Patienten mit Achlorhydrie wie manche AIDS-Patienten und Patienten, die mit Arzneimitteln zur Hemmung der Magensäuresekretion (z. B. H<sub>2</sub>-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren) behandelt werden, wird geraten, *Itraconazol dura* mit einem kohlenensäurehaltigen Getränk mit niedrigem pH-Wert einzunehmen.

##### Kinder

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei Kindern vor. Itraconazol Hartkapseln sollten bei Kindern nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

##### Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Itraconazol bei älteren Patienten vor. Itraconazol Hartkapseln sollten bei älteren Patienten nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

##### Leberfunktionsstörungen

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Bei der Anwendung von Itraconazol bei dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

##### Nierenfunktionsstörungen

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Itraconazol in der oralen Darreichungsform bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Bei der Anwendung von Itraconazol bei dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten. Die orale Bioverfügbarkeit kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen niedriger sein. Eine Dosisanpassung muss unter Umständen in Erwägung gezogen werden.

##### Hörverlust

Unter Behandlung mit Itraconazol wurde



Mylan dura

## Itraconazol dura® 100 mg Hartkapseln

über vorübergehenden und dauerhaften Hörverlust berichtet. Bei einigen dieser Berichte wurde Itraconazol zusammen mit Chinidin angewendet. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht gewöhnlich vorüber, sobald die Behandlung abgesetzt wird, kann aber in manchen Fällen auch anhalten.

Immungeschwächte Patienten

Bei manchen immungeschwächten Patienten (z. B. neutropenische Patienten, AIDS-Patienten und organtransplantierte Patienten) kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol herabgesetzt sein.

Patienten mit akut lebensbedrohlichen systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) werden Itraconazol Hartkapseln nicht zur Einleitung der Behandlung bei Patienten mit akut lebensbedrohlichen systemischen Infektionen empfohlen.

AIDS-Patienten

Bei AIDS-Patienten, die wegen einer systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmose oder Kryptokokkose (meningeal und nicht-meningeal) behandelt wurden und bei denen ein Rezidivrisiko besteht, sollte der behandelnde Arzt beurteilen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Neuropathie

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

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsel

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Itraconazol dura 100 mg Hartkapseln nicht einnehmen.

Kreuzresistenz

Bei Vorliegen einer systemischen Candidose und bei Verdacht auf Fluconazol-resistente Stämme der *Candida*-Spezies kann nicht davon ausgegangen werden, dass sie Itraconazol-empfindlich sind. Vor Beginn der Behandlung mit Itraconazol ist daher ein Empfindlichkeitstest durchzuführen.

Wechselwirkungspotential

Itraconazol kann klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben (siehe Abschnitt 4.5).

Itraconazol sollte nicht innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]) angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit diesen Arzneimitteln kann zu

subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Itraconazol und so zu Behandlungsversagen führen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Einfluss anderer Arzneimittel auf die Resorption von Itraconazol

Arzneimittel, die die Magenazidität reduzieren, beeinträchtigen die Resorption von Itraconazol aus Itraconazol Hartkapseln (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss anderer Arzneimittel auf den Metabolismus von Itraconazol

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

Es wurden Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin durchgeführt, die wirksame CYP3A4-Induktoren sind. Die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol war in diesen Studien so stark verringert, dass die Wirksamkeit deutlich herabgesetzt sein könnte. Eine Kombination von Itraconazol mit wirksamen Enzyminduktoren wird nicht empfohlen. Es liegen keine formellen Studiendaten für andere Enzyminduktoren wie Carbamazepin, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Phenobarbital und Isoniazid vor, aber es sind auch für diese Enzyminduktoren ähnliche Wirkungen zu erwarten. Wirksame CYP3A4-Induktoren wie Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin und Erythromycin können die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erhöhen.

Einfluss von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Itraconazol kann den Metabolismus von Arzneimitteln hemmen, die über CYP3A-Enzyme verstoffwechselt werden. Dies kann zu verstärkten und/oder verlängerten Wirkungen, einschließlich der Nebenwirkungen, dieser Arzneimittel führen. Bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel ist die jeweilige Fachinformation hinsichtlich der Metabolisierungswege zu konsultieren. Nach Beendigung der Behandlung nehmen die Plasmakonzentrationen von Itraconazol abhängig von der Dosis und der Dauer der Behandlung allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2). Hieran ist bei der hemmenden Wirkung von Itraconazol auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu denken.

**Zu diesen Arzneimitteln zählen:****Kontraindizierte Kombinationen sind:**

- Astemizol, Bepriidil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin sind bei Behandlung mit Itraconazol dura 100 mg Hartkapseln kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu erhöhten Plasmakonzent-

rationen dieser Substrate und somit zu Verlängerungen des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu Torsade de pointes führen können

- über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin
- Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
- Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine dekompensierte Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Itraconazol mit Calciumkanalblockern. Neben möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit dem Stoffwechsellenzym CYP3A4 können Calciumkanalblocker negativ inotrope Effekte haben, die additiv zu den Effekten von Itraconazol sein können.

**Die folgenden Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet und ihre Plasmakonzentrationen, Wirkungen und Nebenwirkungen überwacht werden. Die Dosis dieser Arzneimittel sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol ggf. gesenkt werden:**

- Orale Antikoagulanzen
- HIV-Proteasehemmer wie Indinavir, Ritonavir und Saquinavir
- Bestimmte Antineoplastika wie Busulfan, Docetaxel, Trimetrexat und Vinca-Alkaloide
- Calciumkanalblocker, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wie Dihydropyridine und Verapamil
- Bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Rapamycin (auch bekannt als Sirolimus), Tacrolimus
- Bestimmte Glucocorticosteroide wie Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Methylprednisolon
- Digoxin (über Hemmung des P-Glykoproteins)
- Andere: Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Buspiron, Carbamazepin, Cilostazol, Disopyramid, Ebastin, Eletriptan, Fentanyl, Halofantrin, intravenöses Midazolam, Reboxetin, Repaglinid, Rifabutin.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und Zidovudin (AZT) und Fluvastatin beobachtet. Itraconazol hatte keine induzierende Wirkung auf den Metabolismus von Ethinyloestradiol und Norethisteron.

Einfluss auf die Proteinbindung

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass es zwischen Itraconazol und Imipramin,

## Itraconazol dura® 100 mg Hartkapseln



Propranolol, Diazepam, Cimetidin, Indomethacin, Tolbutamid und Sulfamethazin keine Wechselwirkungen hinsichtlich der Plasmaproteinbindung gibt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Itraconazol darf nur in lebensbedrohlichen Fällen, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter den potentiellen Schaden für das Kind überwiegt, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Itraconazol bei Schwangeren vor. Nach Markteinführung wurden Fälle von Missbildungen berichtet. Diese Fälle umfassten Fehlbildungen des Skeletts, des Urogenitaltraktes, des Herz-Kreislauf-Systems und der Augen sowie chromosomale Schäden und multiple Fehlbildungen. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Behandlung mit Itraconazol wurde nicht nachgewiesen. Epidemiologische Daten zur Gabe von Itraconazol während des ersten Trimenons – meistens bei Patientinnen zur Kurzzeitbehandlung der vulvovaginalen Candidose – zeigten im Vergleich zu Kontrollpatientinnen ohne Exposition gegenüber bekannten teratogenen Substanzen kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko.

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Itraconazol Hartkapseln einnehmen, müssen geeignete Verhütungsmethoden anwenden. Ein wirksamer Empfängnischutz muss bis zum Einsetzen der ersten Menstruation nach Abschluss der Behandlung mit Itraconazol Hartkapseln fortgesetzt werden.

##### Stillzeit

Itraconazol wird in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Der erwartete Nutzen der Behandlung mit Itraconazol Hartkapseln muss gegen das potentielle Risiko des Stillens abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte die Patientin nicht stillen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es zu unerwünschten Wirkungen wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8) kommen kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Itraconazol Hartkapseln dokumentiert und/oder in Spontanberichten nach Markteinführung für alle Darreichungsformen von Itraconazol gemeldet.

Die am häufigsten in klinischen Studien, in denen 2104 Patienten mit Dermatomykosen oder Onychomykosen mit Itraconazol behandelt wurden, beobachteten unerwünschten Ereignisse betrafen den Magen-Darm-Trakt, die Haut und die Leber.

Die unten stehende Tabelle zeigt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Systemorganklasse. Innerhalb der einzelnen Systemorganklasse sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit mithilfe der folgenden Klassifizierung dargestellt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle: Nebenwirkungen**

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Leukopenie,
Nicht bekannt	Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit*
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Hypokaliämie, Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien
Selten	Hypästhesie
Nicht bekannt	Periphere Neuropathie*
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Verschwommensehen, Doppelsehen

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten	Tinnitus
Nicht bekannt	Vorübergehender oder anhaltender Hörverlust*

#### Herzkrankungen

Nicht bekannt	Dekompensierte Herzinsuffizienz*
---------------	----------------------------------

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt	Lungenödem
---------------	------------

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Geschmacksstörungen, Blähungen
Selten	Pankreatitis

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich	Hyperbilirubinämie, ALT erhöht, AST erhöht
Selten	Erhöhte Leberenzymwerte
Nicht bekannt	Akutes Leberversagen*, Hepatitis, Hepatotoxizität*

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig	Hautausschlag
Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Pruritus
Nicht bekannt	Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensitivität

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt	Myalgie, Arthralgie
---------------	---------------------

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten	Pollakisurie
Nicht bekannt	Harninkontinenz

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich	Menstruationsstörungen
Nicht bekannt	Erektile Dysfunktion



Mylan dura

## Itraconazol dura® 100 mg Hartkapseln

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich	Ödeme
Selten	Fieber
* siehe Abschnitt 4.4	

**4.9 Überdosierung**

Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Im Fall einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. In der ersten Stunde nach der Überdosierung kann eine Magenspülung durchgeführt werden. Bei Bedarf kann Aktivkohle gegeben werden.

Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate.

ATC-Code: J02A C02

Allgemeine Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Mikrobiologie

Die folgenden Erreger gelten als empfindlich gegenüber Itraconazol:

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

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

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

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

Weitere Informationen

Eine Azolresistenz scheint sich langsam zu entwickeln und ist häufig auf mehrere genetische Mutationen zurückzuführen. Es wurden verschiedene Resistenzmechanismen beschrieben, darunter eine verminderte Affinität der  $14\alpha$ -Demethylase zur Azolgruppe. Ursache dieser verminderten Affinität kann eine Überexpression oder eine Punktmutation in ERG1 sein, dem Gen, das die  $14\alpha$ -Demethylase codiert. In den meisten Fällen ist die Azolresistenz auf die Expression eines Effluxpumpensystems in den Pilzen zurückzuführen. Bei Pilzen scheint es nicht zu einer Übertragung der Resistenzgene zwischen nichtverwandten Organismen zu kommen, und klinische Isolate sind häufig nicht miteinander verwandt. Die Wahrscheinlichkeit, dass Pilzresistenzen in großem Maßstab zu einer Abnahme der Empfindlichkeit führen, wie man dies von Bakterien kennt, ist gering. Eine Kreuzresistenz zwischen Azol-Antimykotika ist für Patienten beschrieben, die klinisch resistent gegen Clotrimazol waren. Mehrfach erhöhte MHK-Werte gegenüber Itraconazol wurden bisher nur bei im Labor selektierten Mutanten von *Aspergillus fumigatus* beobachtet.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

Resorption:

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

Verteilung:

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

Es liegen keine Daten zum Übergang von Itraconazol in die Muttermilch vor.

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

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

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

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

Biotransformation:

Itraconazol wird in der Leber, vor allem über das CYP3A4 Isoenzym metabolisiert. Einer der Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, das *in vitro* eine vergleichbare antimykotische Aktivität aufweist wie Itraconazol. Die mittels Bioassay bestimmten Spiegel liegen daher etwa 3-fach höher als der mittels HPLC bestimmte Itraconazol-Spiegel.

Elimination:

Die terminale Halbwertszeit von Itraconazol beträgt 17 Stunden nach Einmalgabe und steigt bei Mehrfachgabe auf 34-42 Stunden. Die Pharmakokinetik von Itraconazol ist nicht linear; der Wirkstoff reichert sich dementsprechend nach Mehrfachgabe im Plasma an. *Steady state*-Konzentrationen werden innerhalb von 15 Tagen erreicht; die  $C_{\text{max}}$  beträgt  $0,5 \mu\text{g/ml}$

# Itraconazol dura® 100 mg Hartkapseln



nach Anwendung von 100 mg Itraconazol einmal täglich, 1,1 µg/ml nach Anwendung von 200 mg Itraconazol einmal täglich und 2,0 µg/ml nach Anwendung von 200 mg Itraconazol zweimal täglich. Die Plasmakonzentrationen von Itraconazol fallen nach Absetzen der Behandlung innerhalb von 7 Tagen auf Werte beinahe unterhalb der Nachweisgrenze. Aufgrund eines Sättigungsmechanismus während der Metabolisierung in der Leber nimmt die Itraconazol-Clearance bei höheren Dosierungen ab.

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

## 6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)  
Hypromellose  
Sorbitanstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Kapsel (Ober-/Unterteil):

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen

Blisterpackungen mit 4, 14, 15, 28, 30 Hartkapseln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH  
Postfach 10 06 35  
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0  
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: [info@mylan-dura.de](mailto:info@mylan-dura.de)  
[www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:  
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

63158.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.02.2006 / 14.05.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### Zusätzliche Angaben der Firma Mylan dura GmbH zur Bioverfügbarkeit von Itraconazol dura® 100 mg Hartkapseln

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 36 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<i>Itraconazol dura 100 mg Hartkapseln</i>	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) in ng/ml:	277,835 ± 128,6559	292,892 ± 123,1126
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) in h:	6,5 ± 0,9558	6,5 ± 0,8823
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) in ng x h/ml:	4185,831 ± 2502,2604	4412,354 ± 2361,0863

Angabe der Werte als arithmetischer Mittelwert und Streubreite (Standardabweichung), für  $t_{max}$  ist der Median (Interquartil) angegeben.

Siehe Abbildung

Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

