

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Sempera Kapseln

Wirkstoff: Itraconazol

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Orales Breitspektrum-Antimykotikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Kapsel enthält 100 mg Itraconazol

3.3 Sonstige Bestandteile

Saccharose, Maisstärke, Glucosesirup, Methylhydroxypropylcellulose, Macrogol 20000, Gelatine, Titandioxid (E 171), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132)

4. Anwendungsgebiete

Oberflächliche Mykosen

Sempera Kapseln sind - wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam ist - zur Behandlung folgender Pilzinfektionen angezeigt:

- Dermatomykosen (z.B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus),
- Pityriasis versicolor,
- durch Dermatophyten und/oder Hefen verursachte Pilzinfektionen der Finger- und Zehennägel, die mit Onycholysis und/oder Hyperkeratose einhergehen,
- mykotische Keratitis durch Aspergillus spp., Hefen (Candida), Fusarium spp.

Systemische Mykosen

Sempera Kapseln sind zur Behandlung von systemischen Mykosen angezeigt, wie Candidose, Aspergillose, nichtmeningealer Kryptokokkose, Histoplasmose, Sporotrichose, Paracoccidioidomykose, Blastomykose und anderen selten auftretenden systemischen oder tropischen Mykosen.

Sempera Kapseln können zur Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis angewendet werden bei Patienten,

- die auf Amphotericin B/Flucytosin nicht ansprechen oder
- bei denen Amphotericin B/Flucytosin auf Grund einer Nierenschädigung oder aus anderen Unverträglichkeitsgründen kontraindiziert sind.

5. Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die sonstigen Bestandteile dürfen Sempera Kapseln nicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Sempera Kapseln mit Terfenadin, Astemizol, Mizolastin, Cisaprid, Dofetilid, Chinidin, Pimozid, über Cytochrom P 450 3A4 metabolisierten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Simvastatin und Lovastatin, Triazolam und oralen Darreichungsformen von Midazolam ist kontraindiziert.

Kinder sollten vorerst von der Behandlung ausgeschlossen werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, es sei denn, dass bei Systemmykosen der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

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

Bei Patienten, die länger als 1 Monat ohne Unterbrechung mit Sempera Kapseln behandelt werden, und unverzüglich bei Patienten, bei denen der Verdacht auf Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen oder dunkler Urin besteht, sollte die Leberfunktion überprüft werden. Falls die ermittelten Leberfunktionsparameter nicht im Normbereich liegen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionsparametern, aktiver Lebererkrankung oder Zustand nach Arzneimittel-induzierter hepatotoxischer Lebererkrankung sollte die Behandlung nur dann begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen größer als das Risiko einer Leberschädigung ist. In solchen Fällen ist eine Überwachung der Leberfunktionsparameter notwendig.

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

Es wurde gezeigt, dass Itraconazol negativ inotrope Effekte hat und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol, Kapseln, in Verbindung gebracht. Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit Sempera Kapseln behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema und die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie koronare Herzkrankheiten und/oder Herzklappenerkrankung, schwere Lungenerkrankungen, wie z.B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Nierenversagen und andere Erkrankungen, die zu Ödemen führen können. Diese Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufgeklärt werden. Sie sollten vorsichtig therapiert und während der Behandlung sollte auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz geachtet werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung mit Sempera Kapseln abgebrochen werden.

Kalziumkanalblocker können eine negativ inotrope Wirkung haben, welche die von Itraconazol verstärken können; Itraconazol kann den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern vorsichtig erfolgen.

Während der Schwangerschaft darf das Präparat nicht angewendet werden, außer bei vitaler Indikation bei Systemmykosen während der Schwangerschaft, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Schwangerschaft durch geeignete Verhütungsmaßnahmen bis zu 4 Wochen nach Behandlungsende verhindert werden. Itraconazol wird nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte der Nutzen einer Behandlung mit Sempera Kapseln gegenüber dem Risiko des Stillens sorgfältig abgewogen werden. Im Zweifelsfall sollte nicht gestillt werden.

Bezüglich einer Kreuzallergie zwischen Itraconazol und anderen Azol-Antimykotika liegen keine Informationen vor. Sempera Kapseln sollte Patienten, die auf andere Azole allergisch reagieren, nur mit Vorsicht verschrieben werden.

6. Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Sempera Kapseln wurde am häufigsten über gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie) berichtet. Seltener wurden Kopfschmerzen, Schwindel, Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus, Überempfindlichkeitserscheinungen, z.B. Juckreiz, Hautrötung, Nesselsucht und Angioödem sowie reversible Erhöhungen der Leberfunktionsparameter beobachtet. Außerdem wurde in Einzelfällen über periphere Neuropathie berichtet. Falls das Auftreten einer Neuropathie auf Sempera Kapseln zurückgeführt werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

In Einzelfällen wurde ein Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet.

Es liegen Berichte vor über Ödeme, dekompensierte Herzinsuffizienz und Lungenödeme.

Vor allem bei Langzeittherapie ohne Unterbrechung (ca. 4 Wochen) wurden Fälle von Hypokaliämie, Hepatitis und Haar-ausfall beobachtet.

Bei Langzeittherapie mit hohen Itraconazol-Dosen (600 mg pro Tag) wurden in Einzelfällen folgende Nebenwirkungen beobachtet: schwere Hypokaliämie, milder Bluthochdruck, Spannungsgefühl der Brust, reversible Hemmung der Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

1.

Arzneimittel, die die Bioverfügbarkeit von Itraconazol beeinflussen:

1.1

Durch enzyminduzierende Arzneistoffe, wie Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin, wird die Bioverfügbarkeit von Itraconazol vermindert, so dass es zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Wirksamkeit kommen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit diesen potenten Enzyminduktoren nicht empfohlen. Für andere Enzyminduktoren, wie Carbamazepin, Phenobarbital und Isoniazid, können ähnliche Wechselwirkungen angenommen werden.

Da Itraconazol hauptsächlich über Cytochrom P 450 3A4 metabolisiert wird, können stark wirksame Inhibitoren dieses Enzyms die Bioverfügbarkeit von Itraconazol steigern. Beispiele sind:

- Ritonavir,
- Indinavir,
- Clarithromycin,
- Erythromycin.

1.2

Bei erniedrigter Azidität des Magens wird die Resorption von Itraconazol aus der Sempera Kapsel beeinträchtigt. Bei gleichzeitiger Behandlung mit säureneutralisierenden Arzneimitteln (z.B. Aluminiumhydroxid) sollten diese frühestens zwei Stunden nach der Einnahme von Sempera Kapseln eingenommen werden. Patienten mit Achlorhydrie, bestimmte AIDS-Patienten oder Patienten, die Arzneimittel zur Verminderung der Magensekretion (z.B. H₂-Antagonisten, Inhibitoren der Protonenpumpe) einnehmen, sollten Sempera Kapseln mit einem Cola-Getränk einnehmen.

2.

Wirkung von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel:

2.1

Itraconazol kann die Verstoffwechselung von Arzneimitteln, die über Enzyme der Cytochrom-3A-Familie abgebaut werden, hemmen. Daraus kann sich für diese Mittel eine stärkere und/oder verlängerte Wirkung, einschließlich der Nebenwirkungen, ergeben.

Abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer fallen nach Behandlungsende die Itraconazol-Plasmaspiegel allmählich ab (s. Punkt 13.3 "Pharmakokinetik"). Dieses sollte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung von Itraconazol auf Begleitmedikamente berücksichtigt werden. Beispiele sind:

- Arzneimittel, die nicht gleichzeitig mit Itraconazol angewendet werden dürfen:

Terfenadin, Astemizol, Mizolastin, Cisaprid, Triazolam, orale Darreichungsformen von Midazolam, Dofetilid, Chinidin, Pimozid, über Cytochrom P 450 3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Simvastatin und Lovastatin.

Kalziumkanalblocker können eine negativ inotrope Wirkung haben, welche die von Itraconazol verstärken können; Itraconazol kann den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Deshalb sollte die gemeinsame Anwendung von Itraconazol und Kalziumkanalblockern vorsichtig erfolgen.

- Arzneimittel, deren Plasmaspiegel, Wirkungen oder Nebenwirkungen überwacht werden sollten. Gegebenenfalls sollte deren Dosierung bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol reduziert werden.
 - orale Antikoagulanzen;
 - HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Indinavir, Saquinavir;
 - Zytostatika wie Vinca-Alkaloide, Busulphan, Docetaxel und Trimetrexat;
 - über Cytochrom P 450 3A4 metabolisierte Kalziumkanalblocker wie Dihydropyridine und Verapamil;
 - Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus, Rapamycin (auch als Sirolimus bekannt);
 - Andere: Digoxin, Carbamazepin, Buspiron, Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Midazolam i.v., Rifabutin, Methylprednisolon, Ebastin, Rebaxetin.

2.2

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und AZT (Zidovudin) und Fluvastatin beobachtet.

Es wurden keine enzyminduzierenden Effekte auf den Metabolismus von Ethinylestradiol und Norethisteron durch Itraconazol beobachtet.

3.

Einfluss auf die Plasmaproteinbindung:

In-vitro-Untersuchungen zeigten keine Wechselwirkungen bezüglich der Plasmaproteinbindung zwischen Itraconazol und Imipramin, Propranolol, Diazepam, Cimetidin, Indometacin, Tolbutamid und Sulfamethazin.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Itraconazol verbleibt wesentlich länger in der Haut und in den Nägeln als im Blut. Eine optimale Heilung wird daher bei Pilzerkrankungen der Haut 2-4 Wochen, bei Pilzerkrankungen der Nägel 6-9 Monate nach Absetzen der Sempera Kapseln erreicht.

Oberflächliche Mykosen

- Dermatomykosen:

1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 2 Wochen

oder

1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 7 Tage

- Dermatomykosen der Handinnenflächen und Fußsohlen:

1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 4 Wochen

oder

2 x täglich 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 7 Tage

- Pityriasis versicolor:

1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 7 Tage

- Onychomykosen:

a) *Einnahme ohne Unterbrechung (= kontinuierliche Therapie)*

1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: In der Regel 3 Monate (bei alleinigem Befall der Fingernägel kann eine kürzere Behandlungsdauer ausreichen).

b) *Einnahme mit Unterbrechung (= Intervalltherapie)*

Ein Intervall = 2 x täglich 2 Kapseln über eine Woche, dann Einnahmepause über 3 Wochen.

Behandlungsdauer: In der Regel 3 Intervalle, also insgesamt 3 Monate.

Bei alleinigem Befall der Fingernägel kann eine kürzere Behandlungsdauer ausreichen.

Insbesondere bei Befall der Zehennägel kann der endgültige Therapieerfolg erst nach weiteren 3 Monaten (ohne Behandlung) eintreten.

Bei der Therapie von Onychomykosen sollte aus toxikologischen Gründen (s. Abschnitt 13.2) die Behandlungsdauer 3 Monate nicht überschreiten.

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

- Mykotische Keratitis:

1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 3 Wochen

Systemmykosen

- Candidose:

1 x täglich 1 bis 2 Kapseln (entspr. 100-200 mg Itraconazol)

Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol) erhöhen.

Behandlungsdauer: 3 Wochen bis 7 Monate

- Aspergillose:

1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)

Bei invasiver oder disseminierter Krankheit auf 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol) erhöhen.

Behandlungsdauer: 2-5 Monate

- Nichtmeningeale Kryptokokkose:

1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)

In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt.

Behandlungsdauer: 2 Monate bis 1 Jahr

- Kryptokokken-Meningitis:

Initialtherapie:

2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 400 mg Itraconazol)

In klinischen Studien wurden auch höhere Dosen bis zu 600 mg pro Tag angewandt.

Behandlungsdauer: 8-10 Wochen

Erhaltungstherapie:

1 x täglich 2 Kapseln (entspr. 200 mg Itraconazol)

- Histoplasmose:

1 x täglich 2 Kapseln bis 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 200-400 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 8 Monate

- Sporotrichose:

1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 3 Monate

- Paracoccidioidomykose:

1 x täglich 1 Kapsel (entspr. 100 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 6 Monate

- Chromomykose:

1 x täglich 1 bis 2 Kapseln (entspr. 100-200 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 6 Monate

- Blastomykose:

1 x täglich 1 Kapsel bis 2 x täglich (morgens und abends) 2 Kapseln (entspr. 100-400 mg Itraconazol)

Behandlungsdauer: 6 Monate

Die Hinweise unter Abschnitt 5. "Gegenanzeigen" sind zu beachten.

Leberinsuffizienz:

Itraconazol wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die terminale Halbwertszeit von Itraconazol etwas verlängert und die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol etwas vermindert. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden.

Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol erniedrigt sein. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden.

Bei einigen immunsupprimierten Patienten, z.B. mit Neutropenie, AIDS oder nach Organtransplantationen, kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erniedrigt sein. Eine Verdoppelung der Dosis kann angezeigt sein.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sind unzerkaut direkt nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit einzunehmen, um eine maximale Absorption zu erreichen.

Zur Behandlungsdauer siehe Abschnitt 10. "Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben".

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Zur Überdosierung stehen bisher keine Daten zur Verfügung. Es gelten die allgemeinen Richtlinien zur Behandlung einer Intoxikation. Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme kann eine Magenspülung vorgenommen werden. Ggf. kann Aktivkohle verabreicht werden. Itraconazol kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden. Spezielle Gegenmaßnahmen sind nicht bekannt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Itraconazol ist ein Inhibitor der Biosynthese des Ergosterin, einem Hauptsterin der Zellmembran von Hefen und anderen Pilzen. Ergosterin ist ein wichtiger Regulator der Membranpermeabilität. In fungistatischer Konzentration kommt es zu einer Proliferation des Plasmalemmas und zu einer Verdickung der Zellwand. Diese morphologischen Veränderungen werden von Änderungen in der Membranpermeabilität begleitet, die zu einer selektiven Hemmung in der Aufnahme von essentiellen nutritiven Substanzen führen können. In fungizider Konzentration kommt es zu einer Nekrotisierung des Zellinneren.

Pharmakologische Testungen zeigen, dass Itraconazol gegen eine Vielzahl von Erregern, wie Hefen (*Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp., *Pityrosporum* spp.), Dermatophyten (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* und andere Pilze wirksam ist.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

Nach oraler Anwendung lag die LD₅₀ bei Mäusen und Ratten oberhalb von 320 mg/kg KG und beim Meerschweinchen über 160 mg/kg KG. Klinisch zeigten sich Störungen des ZNS und Gastrointestinaltrakts, die aber auch in der mit Polyethylenglykol behandelten Kontrollgruppe auftraten.

Am Hund traten bis zur höchsten geprüften Dosis von 200 mg/kg KG, abgesehen von Erbrechen, Lecken und leichter Diarrhö, keine substanzbedingten Effekte auf.

Subakute und chronische Toxizität

Die niedrigste toxische Dosis p.o. lag bei der Ratte bei 20 mg/kg KG und beim Hund bei 10 mg/kg KG. Hauptzielorgane bei den Versuchstieren waren die Nebennieren (Vergrößerung, zelluläre Hypertrophie der Zona reticularis und fasciculata), Leber und bei weiblichen Ratten die Ovarien. Bei Hunden ergaben sich histopathologische Leberveränderungen in der Höchstdosierung von 80 mg/kg KG.

Morphologisch manifestierte sich die Störung des Lipidstoffwechsels in Form von "Schaumzellen" in verschiedenen Organen und z.T. fibroxanthomatösen Veränderungen bei der Ratte, hauptsächlich subkutan.

Reproduktionstoxizität

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine primäre Beeinflussung der Fertilität.

Embryotoxische und teratogene Effekte wurden bei Ratten und Mäusen in höherer, toxischer Dosierung (40-160 mg/kg KG) hauptsächlich als Skelettmissbildungen beobachtet. Bei Kaninchen wurden keine ähnlichen Effekte gesehen (Dosierung: bis 80 mg/kg KG). Bei der Prüfung der peri- und postnatalen Entwicklung gab es keine Effekte, außer einer leichten Gewichtsreduktion der Jungtiere in der 80-mg/kg-KG-Gruppe, bedingt durch die geringere Futteraufnahme und Gewichtszunahme der Muttertiere. Missbildungen traten nicht auf.

Mutagenität

Itraconazol wurde einer ausreichenden Mutagenitätsprüfung unterzogen. Die durchgeführten Tests zur Induktion von Genmutationen und Chromosomenaberrationen ergaben keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

Kanzerogenität

Untersuchungen zur Kanzerogenität wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Mäusen und weiblichen Ratten zeigten sich keine 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.

13.3 Pharmakokinetik

Nach einmaliger oraler Gabe von Itraconazol werden nach 3-4 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht.

Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 24-36 Stunden.

Bei chronischer Anwendung von 100 mg Itraconazol wird nach 7-14 Tagen ein Fließgleichgewicht (Steady-state) erreicht. Im Steady-state liegen die Plasmakonzentrationen von Itraconazol 3-4 Stunden nach Einnahme bei 0,4 Mikrogramm/ml (100 mg täglich), 1,1 Mikrogramm/ml (200 mg täglich) und 2,0 Mikrogramm/ml (200 mg 2 x täglich).

Nach einer 1-stündigen i.v. Infusion von 100 mg Itraconazol ergab sich ein mittleres Verteilungsvolumen (V_{dss}) von 558 l und eine totale Plasmaclearance von 381 ml/min. Itraconazol wird praktisch vollständig metabolisiert, wobei eine Vielzahl von Metaboliten entsteht. Etwa 35 % der Dosis werden im Urin als inaktive Metaboliten, der Rest in den Fäzes ausgeschieden.

Itraconazol wird zu 99,8 % an Plasmaproteine gebunden. Die Konzentration von Itraconazol im Vollblut beträgt 60 % der Konzentration im Plasma. Itraconazol unterliegt einer ausgedehnten Verteilung in die Gewebe, insbesondere in Haut und Nägel.

Die Itraconazolspiegel in der Haut sind bis zu 4-mal höher als im Plasma. Die Elimination aus der Haut ist abhängig von der epidermalen Regeneration.

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.

Itraconazol wird außerdem extensiv in Gewebe verteilt, die für das Eindringen von Pilzen anfällig sind. In Lunge, Nieren, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln waren die Konzentrationen 2- bis 3-mal höher als die entsprechenden Plasmakonzentrationen.

13.4 Bioverfügbarkeit

Eine maximale orale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn Itraconazol direkt nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

Unter diesen Bedingungen ist die relative Bioverfügbarkeit der Kapseln etwa 100 % der Lösung.

Nach einmaliger Verabreichung liegt die absolute orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol bei 55 %.

14. Sonstige Hinweise

Keine.

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Feuchtigkeit schützen!

Für Kinder unzugänglich aufbewahren!

16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

15 Kapseln

30 Kapseln

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

März 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0