Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln
Itraconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen feststellen sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ITRAISDIN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ITRAISDIN beachten?
3. Wie ist ITRAISDIN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ITRAISDIN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ITRAISDIN und wofür wird es angewendet?

ITRAISDIN gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten *Antimykotika für systemische Anwendung*, auch **Arzneimittel gegen Pilzinfektionen** genannt.

ITRAISDIN wird für die Behandlung von Pilzinfektionen angewendet, einschließlich von durch Hefen verursachten. Diese Infektionen können Folgendes betreffen:
- die Haut
- die Nägel

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ITRAISDIN beachten?

ITRAISDIN darf nicht eingenommen werden, wenn:
- **Sie allergisch *(überempfindlich)*** gegen Itraconazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- Sie unter einer ernsthaften Herzerkrankung leiden, die Herzleistungsschwäche genannt wird (auch kongestive Herzinsuffizienz oder CHF genannt), außer wenn Ihr Arzt die Einnahme ausdrücklich anordnet (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ weiter unten).

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ITRAISDIN anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, bevor Sie ITRAISDIN anwenden.

Sie dürfen ITRAISDIN nicht anwenden, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, und Sie dürfen die folgenden Arzneimittel nach dem Absetzen von ITRAISDIN 2 Wochen lang nicht einnehmen:

Arzneimittel zur Behandlung von Problemen mit Herz, Blut oder Kreislauf
- Aliskiren, Eplerenon, Lercanidipin oder Nisoldipin (gegen hohen Blutdruck)
- Bepridil, Ivabradin oder Ranolazin (gegen Angina pectoris)
- Dabigatran oder Ticagrelor (gegen Blutgerinnsel)
- Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron oder Chinidin (gegen Herzrhythmusstörungen)
- Finerenone (gegen Nierenprobleme bei Patienten mit Diabetes Typ 2)
- Lomitapid, Lovastatin oder Simvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Sildenafil (gegen Lungenarterienhochdruck)

Arzneimittel zur Behandlung von Magenproblemen oder Verstopfung
- Cisaprid (gegen Unwohlsein im Magen)
- Domperidon (gegen Übelkeit und Erbrechen)
- Naloxegol (gegen Verstopfung durch die Einnahme von opioiden Schmerzmitteln)

Arzneimittel zur Behandlung von Kopfschmerzen, Schlaf- oder psychischen Gesundheitsproblemen
- Dihydroergotamin oder Ergotamin (Mutterkornalkaloide gegen Migränekopfschmerzen)
- Midazolam (zum Einnehmen) oder Triazolam (zur Beruhigung oder als Schlafmittel)
- Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder Sertindol (bei Schizophrenie, bipolarer Störung oder anderen psychischen Gesundheitsproblemen)

Arzneimittel zur Behandlung von Harnwegsbeschwerden
- Darifenacin (gegen Harninkontinenz)
- Fesoterodin oder Solifenacin (gegen Reizblase), bei Patienten mit bestimmten Nieren- oder Leberproblemen

Arzneimittel zur Behandlung von Allergien
- Astemizol, Mizolastin oder Terfenadin (gegen Allergien)

Arzneimittel zur Behandlung von Erektions- und Ejakulationsproblemen
- Avanafil (gegen Erektionsstörungen)
- Dapoxetin (gegen vorzeitigen Samenerguss)
- Vardenafil (gegen Erektionsstörungen) bei Männern im Alter über 75 Jahren

Andere Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten
- Colchicin (gegen Gicht) bei Patienten mit Nieren- oder Leberproblemen
– Die Mutterkornalkaloide Ergometrin (Ergonovin) oder Methylergometrin (Methylergonovin), die nach einer Entbindung angewendet werden
- Eliglustat (gegen Morbus Gaucher), wenn es bei Patienten angewendet wird, die bestimmte Arzneimittel im Körper nicht abbauen können
- Halofantrin (gegen Malaria)
- Irinotecan (gegen Krebs)
- Isavuconazol (gegen Pilzinfektionen)
- Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir - (zur Behandlung von Hepatitis C)
– Venetoclax (gegen chronisch lymphatische Leukämie), wenn Sie die Behandlung mit Venetoclax neu beginnen oder bei Dosissteigerungen zu Beginn der Behandlung

Denken Sie daran: Sie dürfen alle vorstehend genannten Arzneimittel nach Ihrer letzten Behandlung mit ITRAISDIN Kapseln 2 Wochen lang nicht einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ITRAISDIN anwenden:
• Wenn Sie an einer **Lebererkrankung** leiden oder gelitten haben. Wenn Ihr Arzt Ihnen ITRAISDIN verschreibt, muss Ihre Dosis möglicherweise angepasst werden. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von ITRAISDIN entsprechende

Symptome bei sich feststellen. **Lesen Sie hierzu Abschnitt 4, *„Welche Nebenwirkungen sind möglich?“***. Wenn Sie ITRAISDIN kontinuierlich über einen Zeitraum von über einem Monat hinweg einnehmen, kann Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen verordnen.

- Wenn Sie an einer **Herzerkrankung** leiden oder gelitten haben. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von ITRAISDIN Symptome bei sich feststellen. **Lesen Sie hierzu Abschnitt 4, *„Welche Nebenwirkungen sind möglich?“***.
- Wenn Sie an einer **Nierenerkrankung** leiden oder gelitten haben. Wenn Ihr Arzt Ihnen ITRAISDIN verschreibt, muss Ihre Dosis möglicherweise angepasst werden.
- Wenn Sie HIV-positiv sind oder unter AIDS (erworbenes Immundefizienzsyndrom) oder einer anderen Erkrankung leiden, durch die Ihr Immunsystem nicht so funktioniert, wie es sollte.
- Wenn Sie in der Vergangenheit auf irgendein Arzneimittel gegen Pilzinfektionen **allergisch reagiert** haben.
- Wenn es bei Ihnen zu Taubheitsgefühl oder Muskelschwäche kommt.
- Wenn Sie Mukoviszidose haben, fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

ITRAISDIN kann in seltenen Fällen zu Hörverlust führen, der gewöhnlich wieder zurückgeht, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird, aber auch dauerhaft sein kann.

Einnahme von ITRAISDIN zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie ITRAISDIN einnehmen, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Nehmen Sie ITRAISDIN nicht ein, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

Beispiele für diese Arzneimittel sind:

<u>Arzneimittel zur Behandlung von Problemen mit Herz, Blut oder Kreislauf</u>
- Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban oder Vorapaxar (gegen Blutgerinnsel)
- Atorvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Felodipin (gegen hohen Blutdruck)
- Riociguat oder Tadalafil (gegen Lungenhochdruck)

<u>Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, Kopfschmerzen oder psychischen Gesundheitsproblemen</u>
- Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital (Antikonvulsiva)
- Eletriptan (gegen Migräne-Kopfschmerzen)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Arzneimittel, das bei psychischen Gesundheitsproblemen eingesetzt wird)

<u>Arzneimittel zur Behandlung von Harnwegsbeschwerden</u>
- Tamsulosin (gegen Harninkontinenz beim Mann)
- Tolterodin (gegen Reizblase)

<u>Arzneimittel zur Behandlung von Krebs</u>
- Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Cobimetinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Entrectinib, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Olaparib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Talazoparib, Trabectedin, Trastuzumab-Emtansin, Venetoclax (wenn Sie stabil auf eine Venetoclax-Dosis gegen chronisch lymphatische Leukämie eingestellt sind oder zu jeder Zeit während der Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie) oder Vinca-Alkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)

<u>Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose</u>
- Bedaquilin, Isoniazid, Rifabutin oder Rifampicin (gegen Tuberkulose)

Arzneimittel zur Behandlung von humanem Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis
- Efavirenz oder Nevirapin (gegen HIV/AIDS)
- Elbasvir/Grazoprevir, Simeprevir, Tenofoviralofenamidfumarat (TAF), Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) (gegen HIV oder Hepatitis)

Arzneimittel, die nach Organtransplantationen angewendet werden
- Everolimus, Rapamycin (auch bekannt als Sirolimus), Temsirolimus

Arzneimittel zur Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung
- Alfuzosin, Silodosin

Arzneimittel zur Behandlung von Lungenproblemen oder Allergien
- Ciclesonid (gegen Entzündungen, Asthma und Allergien)
- Ebastin (gegen Allergien)
- Salmeterol (gegen Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung - COPD)

Arzneimittel zur Behandlung von Erektions- und Ejakulationsproblemen
- Tadalafil oder Vardenafil (wenn es bei Männern im Alter von 75 Jahren und jünger angewendet wird) (gegen Erektionsstörungen)

Andere Arzneimittel, die Folgendes enthalten:
- Colchicin (gegen Gicht)
- Fentanyl (gegen Schmerzen)
- Lumacaftor/Ivacaftor (gegen Mukoviszidose)

Denken Sie daran: Sie dürfen alle vorstehend genannten Arzneimittel nach Ihrer letzten Behandlung mit ITRAISDIN 2 Wochen lang nicht einnehmen.

Diese Liste ist nicht vollständig. Informieren Sie daher Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel oder andere Arzneimittel einnehmen oder beabsichtigen, eines dieser Arzneimittel einzunehmen.

Bei der Verwendung von ITRAISDIN mit bestimmten anderen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen kann ansteigen. Es kann ebenfalls nötig sein, die Dosis der ITRAISDIN Kapseln oder des anderen Arzneimittels zu ändern. Beispiele für diese Arzneimittel sind:

Arzneimittel zur Behandlung von Problemen mit Herz, Blut oder Kreislauf
- Bosentan (gegen hohen Blutdruck im Lungenkreislauf)
- Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ wie Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin oder Diltiazem (gegen hohen Blutdruck)
- oder Verapamil (gegen hohen Blutdruck)
- Cilostazol (gegen Durchblutungsstörungen)
- „Cumarine“ wie Warfarin (bei Blutgerinnseln)
- Digoxin (gegen Vorhofflimmern)
- Nadolol (gegen hohen Blutdruck im Lungenkreislauf oder Angina pectoris)

Arzneimittel zur Behandlung von Magenproblemen oder Durchfall
- Aprepitant oder Netupitant (gegen Übelkeit und Erbrechen während einer Krebsbehandlung)
- Loperamid (gegen Durchfall)
- Protonenpumpenhemmer wie Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol (zur Behandlung von Beschwerden, die durch die Magensäure ausgelöst werden)

Arzneimittel zur Behandlung von Schlafproblemen oder psychischen Gesundheitsproblemen
- Alprazolam, Brotizolam, Buspiron oder Midazolam (wenn es als Injektion in eine Vene gegeben wird) (gegen Angstzustände oder zur Unterstützung Ihres Schlafs)

- Zopiclon (als Schlafmittel)
- Reboxetin oder Venlafaxin (gegen Depressionen und Angstzustände)
- Aripiprazol, Cariprazin, Haloperidol oder Risperidon (bei Schizophrenie, bipolarer Störung oder anderen psychischen Gesundheitsproblemen)
- Galantamin (bei Alzheimer-Krankheit)
- Guanfacin (bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung)

Arzneimittel zur Behandlung von Harnwegsbeschwerden
- Imidafenacin, Fesoterodin, Oxybutynin, Solifenacin (gegen Reizblase)

Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- Bortezomib, Brentuximab-Vedotin, Busulfan, Erlotinib, Gefitinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Pemigatinib, Ponatinib, Ruxolitinib,Sonidegib oder Tretinoin (oral)

Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen
- Ciprofloxacin, Clarithromycin oder Erythromycin (gegen bakterielle Infektionen)
- Delamanid (gegen Tuberkulose)
- Artemether-Lumefantrin oder Chinin (zur Behandlung von Malaria)
- Praziquantel (gegen Egel und Bandwürmer)

Arzneimittel zur Behandlung von Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis
- Cobicistat, mit Ritonavir verstärktes Elvitegravir, Maraviroc, Ritonavir, verstärktes Darunavir, mit Ritonavir verstärktes Fosamprenavir, mit Indinavir oder Ritonavir verstärktes Saquinavir (gegen HIV)
- Glecaprevir/Pibrentasvir (gegen Hepatitis)

Arzneimittel, die nach Organtransplantationen angewendet werden
- Ciclosporin oder Tacrolimus

Arzneimittel zur Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung
- Dutasterid

Arzneimittel zur Behandlung von Lungenproblemen, Allergien oder Entzündungen
- Bilastin oder Rupatadin (gegen Allergie)
- Methylprednisolon oder Dexamethason (Arzneimittel, die bei Asthma, Allergien oder Entzündungen über den Mund oder als Injektion gegeben werden)
- Budesonid oder Fluticason (gegen Asthma, Allergien)

Arzneimittel zur Behandlung von Erektions- und Ejakulationsproblemen
- Sildenafil (gegen Erektionsstörungen)

Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen
- Alfentanil, Buprenorphin, Oxycodon oder Sufentanil (gegen Schmerzen)
- Meloxicam (gegen Gelenkentzündungen und Schmerzen)

Andere Arzneimittel, die Folgendes enthalten:
- Alitretinoin (über den Mund gegeben) (bei Entzündungsreaktionen der Haut)
- Cabergolin (bei Parkinson-Krankheit)
- Produkte auf Cannabisbasis, einschließlich Arzneimittelprodukte (z. B. gegen Übelkeit und Erbrechen oder Muskelkrämpfe bei Patienten mit Multipler Sklerose)
- Cinacalcet (gegen eine Überfunktion der Nebenschilddrüse)
- Dienogest oder Ulipristal (Verhütungsmittel)
- Eliglustat (gegen Morbus Gaucher) bei Patienten, die bestimmte Arzneimittel im Körper nicht abbauen können
- Ivacaftor; (gegen Mukoviszidose)
- Methadon (zur Behandlung von Drogenabhängigkeit)

- Repaglinid oder Saxagliptin (bei Diabetes)

Diese Liste ist nicht vollständig. Informieren Sie daher Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel oder andere Arzneimittel einnehmen oder beabsichtigen, eines dieser Arzneimittel einzunehmen. Er muss eventuell die Dosis der ITRAISDIN Kapseln oder Ihres anderen Arzneimittels anpassen.

Einnahme von ITRAISDIN zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
ITRAISDIN Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (obwohl man Ihnen möglicherweise früher gesagt hat, dass andere Arzneimittel gegen Pilzinfektionen nach einer Hauptmahlzeit einzunehmen sind).

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie ITRAISDIN Kapseln nicht ein, wenn Sie schwanger sind
Informieren Sie Ihren Arzt und **nehmen Sie ITRAISDIN Kapseln nicht ein,** wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie, während Sie ITRAISDIN Kapseln einnehmen, verlässliche Verhütungsmethoden anwenden. Wenn Sie Ihre ITRAISDIN-Behandlung abgeschlossen haben, fahren Sie mit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bis zum Ende Ihrer nächsten Menstruationsperiode fort.

Wenn Sie Stillen
Fragen Sie vor der Einnahme von ITRAISDIN Kapseln Ihren Arzt um Rat. Kleine Mengen des Arzneimittels können in die Muttermilch übergehen.

Kinder und ältere Patienten
ITRAISDIN wird für die Anwendung bei Kindern oder älteren Patienten nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die möglichen Risiken.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Durch die Einnahme von ITRAISDIN Kapseln werden Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gewöhnlich nicht beeinträchtigt. In sehr seltenen Fällen können jedoch Schwindel, Ohrensausen *(Tinnitus)* und Hörverlust auftreten. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nicht wohl fühlen.

ITRAISDIN enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist ITRAISDIN anzuwenden?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Schlucken Sie die Kapseln mit Wasser. ITRAISDIN Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wie viel Sie einnehmen sollten
ITRAISDIN Kapseln wurden speziell entwickelt, um eine höhere Menge des Wirkstoffs im Blut zu erreichen als Itraconazol Kapseln mit anderen Zusammensetzungen. Eine Kapsel ITRAISDIN gibt Ihrem Körper eine vergleichbare Menge Arzneimittel wie eine herkömmliche 100 mg Itraconazol Kapsel und erzielt die gleiche therapeutische Wirksamkeit. **Nehmen Sie nur so viele ITRAISDIN Kapseln ein, wie Ihnen verschrieben wurden und fragen Sie ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die gewöhnliche Dosis ITRAISDIN Kapseln hängt von der Art der Pilzinfektion ab:

Oberflächliche Mykosen (der Haut, Schleimhäute, Augen)		
Anwendungsgebiet	**ITRAISDIN 50 mg Hartkapsel Dosierung**	**Behandlungsdauer**
Hautinfektion, meist an Brustkorb und Rücken (*Pityriasis versicolor [Tinea versicolor])*	2 Hartkapseln einmal täglich	7 Tage
Hautinfektion in der Leistengegend, an den Armen oder Beinen (*Tinea corporis, Tinea cruris*)	1 Hartkapsel einmal täglich oder 2 Hartkapseln einmal täglich	2 Wochen 7 Tage
Fußpilz Hautinfektion an der Hand (*Tinea manus, Tinea pedis*)	1 Hartkapsel einmal täglich oder 2 Hartkapseln zweimal täglich	4 Wochen 7 Tage
Infektion an den Nägeln (*Tinea unguium*)	Dauertherapie 2 Hartkapseln einmal täglich	12 Wochen
Bei einigen immunsupprimierten Patienten, z. B. mit Neutropenie, AIDS oder nach einer Organtransplantation, kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol herabgesetzt sein. Eine Verdopplung der Dosis kann notwendig sein.		

Bei Nagelinfektionen kann Ihr Arzt je nach Bedarf eine Pulstherapie verschreiben:

Anwendungsgebiet	**Dosis**	**Bemerkungen**
Pilzinfektion (Mykose) der Fingernägel	2 Pulstherapien	Pulstherapien sind durch ein 3-wöchiges Arzneimittelfreies Intervall getrennt
Pilzinfektion (Mykose) der Zehennägel	3 Pulstherapien	

Art der Infektion	**Woche 1**	**Woche 2, 3 und 4**	**Woche 5**	**Woche 6, 7 und 8**	**Woche 9**	**Woche 10**
Nur Fingernägel	2 Kapseln am Morgen 2 Kapseln am Abend	Kein Itraconazol	2 Kapseln am Morgen 2 Kapseln am Abend	Behandlung aussetzen		
Zehennägel mit oder ohne Infektion der Fingernägel	2 Kapseln am Morgen 2 Kapseln am Abend	Kein Itraconazol	2 Kapseln am Morgen 2 Kapseln am Abend	Kein Itraconazol	2 Kapseln am Morgen 2 Kapseln am Abend	Behandlung aussetzen

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise andere Dosen und verordnet andere Behandlungszeiträume, dies hängt von Ihrer Erkrankung ab. **Es ist wichtig, dass Sie die vollständige Behandlung durchführen, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat**.

Welche Ergebnisse können Sie von ITRAISDIN Kapseln erwarten
Bitte seien Sie nicht beunruhigt, wenn Sie nach Ihrer Behandlung keine sofortige Verbesserung bemerken.

- Bei **Hautinfektionen** verschwinden die Hautmale wie Flecken oder Pickel *(Läsionen)* normalerweise ein paar Wochen nach Behandlungsende. Obwohl das Arzneimittel den Pilz abtötet, verschwinden die Läsionen erst, wenn neue Haut nachgewachsen ist.
- Bei **Nagelinfektionen** kann es 6 bis 9 Monate dauern, bis die Flecken verschwinden, weil ein neuer Nagel nachwachsen muss.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, wenn Sie nicht sicher sind, ob die Behandlung

anschlägt.

Wenn Sie eine größere Menge von ITRAISDIN Kapseln eingenommen haben als Sie sollten
Wenden Sie sich sofort an die nächstgelegene Krankenhaus-Notaufnahme oder Ihren Arzt:
- Wenn Sie (oder jemand anders) viele Kapseln von ITRAISDIN geschluckt haben/hat
- Wenn Sie glauben, dass ein **Kind** ITRAISDIN Kapseln geschluckt hat.

Nehmen Sie diese Packungsbeilage, alle verbleibenden Kapseln und die Tablettenschachtel mit ins Krankenhaus oder zu Ihrem Arzt, so dass man weiß, welches Arzneimittel geschluckt wurde.

Wenn Sie die Einnahme von ITRAISDIN Kapseln vergessen haben
Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie bitte die nächste Dosis wie üblich ein. Fahren Sie dann mit dem Dosierungsschema fort, bis Sie alle Kapseln aufgebraucht haben. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von ITRAISDIN Kapseln abbrechen
Wenn Sie Ihre Behandlung mit ITRAISDIN beenden, bevor Sie alle Kapseln gemäß Ihrem Dosierungsschema eingenommen haben, kann es dazu kommen, dass die Infektion nicht vollständig behandelt wurde und erneut auftritt. **Beenden Sie die Behandlung nicht, bevor Sie alle Kapseln gemäß Ihrem Dosierungsschema eingenommen haben**, auch wenn Sie sich besser fühlen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie den Eindruck haben, dass eine der von Ihnen beobachteten Nebenwirkungen schwerwiegend ist, oder wenn Sie eine Nebenwirkung bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben ist, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Kopfschmerz
- Unterleibsschmerzen
- Übelkeit

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Sinusitis (Reizung und Schwellung der Nebenhöhlen)
- Infektion der oberen Atemwege
- Rhinitis (Entzündung der Nasenschleimhaut mit Bildung von flüssigem Schleim zusätzlich zu häufigem Niesen)
- Überempfindlichkeit und allergische Überempfindlichkeitsreaktion,
- Erbrechen
- nahrungsbedingte Beschwerden
- Durchfall und Verstopfung,
- Gasansammlungen im Darm (Blähungen)
- anormale Leberfunktion
- Nesselsucht, Ausschlag, Juckreiz
- Menstruationsstörungen

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
- Leukopenie
- anaphylaktische (allergische) Reaktionen
- Serumkrankheit (Allergie, die nach der Injektion einiger Seren auftritt und durch das Auftreten von Nesselsucht, Flüssigkeitsansammlung, Gelenkschmerzen, Fieber und extremer Erschöpfung gekennzeichnet ist)
- angioneurotisches Ödem (Schwellung aufgrund von Flüssigkeitsansammlung, die den Mund und die oberen Atemwege betreffen kann)
- erhöhte Triglyceridwerte

- Zittern
- Kribbeln in den Gliedmaßen (Parästhesie)
- verminderte Empfindung (Hypoästhesie)
- unangenehmer Geschmack (schlechter Geschmack im Mund)
- Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen)
- dauerhafter oder vorübergehender Hörverlust
- subjektives Lärmempfinden im Ohr
- Herzschwäche, die zu Blutstau führt
- Kurzatmigkeit
- Atemnot (Dyspnoe)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- hohe Mengen an Bilirubin im Blut (Hyperbilirubinämie)
- schwere Hepatotoxizität (einschließlich Fälle von sehr schwerem akutem Leberversagen)
- toxische epidermale Nekrolyse (schwere Hauterkrankung, die durch Ausschlag und das Auftreten von Hautbläschen und Schuppen gekennzeichnet ist)
- Stevens-Johnson-Syndrom (starke Rötung der Haut, der Schleimhäute und der Augen), eine schwerwiegende Hauterkrankung (am ganzen Körper auftretender Ausschlag mit Schälen der Haut und Bläschen im Mund, an den Augen und im Genitalbereich, oder Ausschlag mit kleinen Pusteln oder Bläschen)
- Erythema multiforme (Hauterkrankung, die durch das Auftreten von mit Flüssigkeit gefüllten Bläschen, Blasen usw. gekennzeichnet ist)
- exfoliative Dermatitis (Hauterkrankung, die durch Schuppung gekennzeichnet ist)
- leukozytoklastische Vaskulitis (Entzündung der Wände von Blutgefäßen)
- Alopezie (Haarausfall)
- Lichtempfindlichkeit (überempfindliche Reaktion der Haut auf Sonnenlicht)
- häufigeres Wasserlassen
- erektile Dysfunktion
- erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (Parameter, der die Leberfunktion misst)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit anderen Darreichungsformen von konventionellem Itraconazol (Lösung zum Einnehmen oder intravenös verabreicht) behandelt wurden, berichtet.

- Granulozytopenie
- Thrombozytopenie (Verringerung einiger Blutzellen)
- anaphylaktoide Reaktion
- Hyperglykämie (hohe Blutzuckerspiegel)
- Hyperkaliämie (hohe Kaliumspiegel im Blut)
- Hypokaliämie (niedrige Kaliumspiegel im Blut)
- Hypomagnesiämie (niedrige Magnesiumspiegel im Blut)
- Verwirrtheit oder Desorientierung
- periphere Neuropathie (Beteiligung der peripheren Nerven mit Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Gliedmaßen)
- Schwindel
- Schläfrigkeit
- Herzschwäche
- Schwäche der linken Herzseite
- Tachykardie (schneller Herzschlag)
- hoher Blutdruck (Hypertonie)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge
- Heiserkeit
- Husten
- Magen-Darm-Erkrankung
- Leberversagen
- Leberentzündung
- Gelbsucht (Gelbverfärbung von Haut und Augen, Schleimhäuten und Sekreten)

- roter Hautausschlag (erythematöser Ausschlag)
- übermäßiges Schwitzen
- Schmerzen oder ein Gefühl der Muskelschwäche (Myalgie)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Nierenversagen
- Harninkontinenz (Urinverlust)
- übermäßige Flüssigkeitsansammlung im Körpergewebe (generalisierte Ödeme)
- Flüssigkeitsansammlung im Gesicht (Gesichtsödeme)
- Brustkorbschmerzen
- Fieber
- Schmerzen
- Müdigkeit
- Schüttelfrost
- erhöhte Alanin-Aminotransferase
- erhöhte Aspartat-Aminotransferase
- erhöhte alkalische Phosphatase im Blut
- erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut
- erhöhter Blutharnstoff
- erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
- erhöhte Leberenzyme abnormal
- Urinuntersuchung

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ITRAISDIN aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

HDPE-Flaschen und Aluminiumfolie-Blisterpackungen:
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Triplex-Blisterpackung:
Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.
Weitere Informationen finden Sie unter **www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung**.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ITRAISDIN enthält

- Der Wirkstoff ist: Itraconazol. Jede Hartkapsel enthält 50 mg Itraconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind Hypromellosephthalat, Natriumstärkeglykolat (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei), Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
  Die Kapsel besteht aus Gelatine, Brillantblau FCF (E 133) und Titandioxid (E 171).
  Die Kapsel ist mit schwarzer Druckfarbe (SW-9008) bedruckt, bestehend aus Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II, III)-oxid (E 172) und gereinigtem Wasser.

Wie ITRAISDIN aussieht und Inhalt der Packung

ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln sind hellblaue Gelatinekapseln (Größe 1) mit einem mit schwarzer Druckfarbe aufgedrucktem *i*-50.
ITRAISDIN wird in Blisterpackungen mit jeweils 4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 28, 30 und 60 Hartkapseln abgegeben.
ITRAISDIN wird in HDPE-Flaschen mit jeweils 15, 30, 60 und 90 Hartkapseln abgegeben.

Pharmazeutischer Unternehmer

ISDIN GmbH
Luise-Ullrich-Str. 20
80636 München
Deutschland

Hersteller

Medicofarma S.A.
Tarnobrzeska 13,
Radom, 26-613
Polen

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Deutschland:	ITRAISDIN
Spanien, Italien, Portugal:	ITRAGERM
Österreich:	MYTRA

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Itraconazol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, Größe 1:
Blaue undurchsichtige Hartkapseln mit dem schwarzen Aufdruck *i*-50

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln werden angewendet - wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam oder nicht geeignet ist, zur Behandlung folgender oberflächlicher Pilzinfektionen:

- Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus und Tinea unguium)
- Pityriasis versicolor.

Die offiziellen Richtlinien zur Anwendung von Antimykotika müssen Berücksichtigung finden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln sind zum Einnehmen bestimmt und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei Anwendung zur Behandlung der obigen Indikationen entspricht die therapeutische Wirkung einer 50 mg-Hartkapsel ITRAISDIN einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für ITRAISDIN entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Dosierungsempfehlungen für ITRAISDIN bei Erwachsenen für die jeweilige Indikation lauten wie folgt:

Oberflächliche Mykosen (von Haut, Schleimhaut, Augen)		
Anwendungsgebiet	**Dosierung ITRAISDIN 50 mg Hartkapsel**	**Behandlungsdauer**
Pityriasis versicolor	2 Hartkapseln einmal täglich	7 Tage
Tinea corporis, Tinea cruris	1 Hartkapsel einmal täglich oder 2 Hartkapseln einmal täglich	2 Wochen 7 Tage
Dermatomykose der Handflächen und Fußsohlen (Tinea manus, Tinea pedis)	1 Hartkapsel einmal täglich oder 2 Hartkapseln zweimal täglich	4 Wochen 7 Tage
Dermatomykose der Nägel (Tinea unguium)	Kontinuierliche Behandlung 2 Hartkapseln einmal täglich	12 Wochen

Bei einigen immunsupprimierten Patienten, z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach einer Organtransplantation, kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol verringert sein. Eine Verdoppelung der Dosis ist eventuell angezeigt.

Ein alternatives Dosierungsschema bei Dermatomykose der Nägel (Onychomykose) ist die gepulste Therapie:

Eine Pulstherapie besteht aus der Verabreichung von zwei Hartkapseln zweimal täglich (zweimal 100 mg pro Tag) über eine Woche.

Anwendungsgebiet	**Dosis**	**Anmerkungen**
Onychomykose - Fingernägel	2 Pulstherapien	Pulstherapien sind durch ein 3-wöchiges wirkstofffreies Intervall getrennt
Onychomykose - Zehennägel	3 Pulstherapien	

Das klinische Ansprechen wird mit dem Wachstum der Nägel, nach Absetzen der Behandlung, deutlich.

Eine Pulstherapie dauert 7 Tage, mit einem 3-wöchigen wirkstofffreien Intervall zwischen aufeinander folgenden Pulsen.

Lokalisation der Onychomykose-Infektion	**Woche 1**	**Woche 2**	**Woche 3**	**Woche 4**	**Woche 5**	**Woche 6**	**Woche 7**	**Woche 8**	**Woche 9**
Onychomykose - nur Fingernägel	Zyklus 1	Ohne Itraconazol-Behandlung			Zyklus 2				
Onychomykose - Zehennägel mit oder ohne Beteiligung der Fingernägel	Zyklus 1	Ohne Itraconazol-Behandlung			Zyklus 2	Ohne Itraconazol-Behandlung			Zyklus 3

Zur Behandlung von Hautinfektionen werden die optimalen klinischen und mykologischen Wirkungen 1 bis 4 Wochen, bei Pilzerkrankungen der Nägel 6 bis 9 Monate nach Absetzen der Behandlung erreicht. Dies liegt daran, dass die Elimination von Itraconazol aus der Haut, den Nägeln und den Schleimhäuten langsamer verläuft als aus dem Plasma.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Itraconazol Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Anwendung von Itraconazol Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen ist nicht empfohlen, bis bestimmt wurde, ob der mögliche Nutzen das potentielle Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Behandlung von Kindern unter 6 Jahren erforderlich ist, sind Hartkapseln keine geeignete Darreichungsform, und es sollten andere orale Darreichungsformen von Itraconazol in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten
Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Itraconazol Hartkapseln bei älteren Patienten vor. Es ist angeraten, die Itraconazol Hartkapseln bei diesen Patienten nur anzuwenden, wenn festgestellt wurde, dass der mögliche Nutzen das potentielle Risiko übersteigt. Allgemein wird bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten empfohlen, die erhöhte Häufigkeit für Beeinträchtigungen der Leber-, der Nieren- oder der Herzfunktion und Begleiterkrankungen oder die Behandlung mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor. Die Itraconazol-Exposition kann bei einigen

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung niedriger sein. Bei der Verabreichung dieses Arzneimittels ist in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung könnte in Betracht gezogen werden.

Beeinträchtigung der Leber
Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber vor. Bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten (Siehe Abschnitt 5.2 *Pharmakokinetische Eigenschaften - Besondere Patientengruppen, Beeinträchtigung der Leber*).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Anwendung von einigen CYP3A4-Substraten mit Itraconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel und kann zu einer Verstärkung oder Verlängerung sowohl der therapeutischen Wirkungen als auch der Nebenwirkungen führen, und zwar in einem Ausmaß, das zu einer potentiell schwerwiegenden Situation führen könnte. Erhöhte Plasmakonzentrationen einiger dieser Wirkstoffe können zum Beispiel zu einer QT-Verlängerung und zu ventrikulären Tachyarrhythmien führen, einschließlich des Auftretens von Torsade de pointes, einer potentiell tödlichen Arrhythmie. Spezifische Beispiele sind in Abschnitt 4.5 *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen* aufgeführt. Diese beinhalten:

Analgetika; Anästhetika
Mutterkornalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung
Isavuconazol
Anthelminthika; Antiprotozoika
Halofantrin
Antihistaminika zur systemischen Anwendung
Astemizol Mizolastin Terfenadin
Antineoplastische Wirkstoffe
Irinotecan
Antithrombotische Wirkstoffe
Dabigatran Ticagrelor
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)
Kardiovaskuläres System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)
Aliskiren Dronedaron Nisoldipin Bepridil Eplerenon Chinidin Disopyramid Ivabradin Ranolazin Dofetilid

Lercanidipin Sildenafil (pulmonale Hypertonie)
Gastrointestinale Arzneimittel, einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Brechreiz; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen funktionelle gastrointestinale Störungen
Cisaprid Domperidon Naloxegol
Lipidmodifizierende Wirkstoffe
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 schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Leber) Dapoxetin Fesoterodin (bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder der Leber) Vardenafil (bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind)
Sonstige Arzneimittel und andere Substanzen
Colchicin (bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsbeeinträchtigung oder Beeinträchtigung Leber) Eliglustat (bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer (PM), intermediäre CYP2D6-Metabolisierer (IMs) oder extensive Metabolisierer (EMs) sind und einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor einnehmen)

- Itraconazol darf nicht an Patienten mit Anzeichen einer ventrikulären Dysfunktion wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese verabreicht werden, außer zur Behandlung lebensbedrohlicher oder anderer schwerwiegender Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Itraconazol darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer in lebensbedrohlichen Fällen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für die in Abschnitt 4.1 aufgeführten Indikationen entspricht die therapeutische Wirkung einer 50 mg-Hartkapsel ITRAISDIN, einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für ITRAISDIN entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis für herkömmliche Itraconazol-Hartkapseln.

Kreuzallergie

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

Kardiale Wirkungen

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die intravenöse Anwendung von Itraconazol zu einer vorübergehenden, asymptomatischen Einschränkung der linksventrikulären Auswurffraktion. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse für orale Itraconazol-Darreichungsformen ist nicht bekannt.

Itraconazol hat einen negativ inotropen Effekt und Berichte über dekompensierte Herzinsuffizienz wurden mit der Anwendung von Itraconazol in Verbindung gebracht. Unter den spontanen Berichten befanden sich häufiger Berichte von Herzinsuffizienz bei einer Gesamtdosis von 400 mg der herkömmlichen Itraconazol Kapseln täglich als bei niedrigeren Gesamttagesdosierung, was darauf hindeutet, dass das Risiko für Herzinsuffizienz mit der Tagesgesamtdosis Itraconazol zunehmen könnte.

Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, sollten nur dann mit Itraconazol behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken deutlich überwiegt. In die jeweilige Nutzen-/Risikobewertung sollten dabei Faktoren wie Schweregrad der Indikation, Dosierungsschema und -dauer (z. B. tägliche Gesamtdosis) und die individuellen Risikofaktoren für eine dekompensierte Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen Herzerkrankungen wie ischämische Herzkrankheit und Herzklappenerkrankung, schwere Lungenerkrankungen, wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung sowie 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 sie sollten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz überwacht werden. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen sollte die Behandlung mit Itraconazol abgebrochen werden.

Kalziumkanalblocker können negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können. Außerdem kann Itraconazol den Metabolismus von Kalziumkanalblockern hemmen. Daher sollte aufgrund des erhöhten Risikos für eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Itraconazol gleichzeitig mit Kalziumkanalblockern verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkung auf die Leber

Nach Einnahme von Itraconazol sind sehr seltene Fälle von schwerer Hepatotoxizität einschließlich akutem Leberversagen mit letalem Ausgang aufgetreten. In den meisten Fällen von schwerer Hepatotoxizität hatten die betroffenen Patienten eine vorbestehende Lebererkrankung, wurden in systemischen Indikationen behandelt, hatten andere wesentliche Beeinträchtigungen der Gesundheit und/oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Einige Patienten wiesen keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung auf. Einige der Fälle wurden während des ersten Behandlungsmonats beobachtet, manche davon bereits in der ersten Woche der Behandlung. Bei Patienten, die mit Itraconazol behandelt wurden, ist eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen. Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich Anzeichen und Symptome einer vermuteten Hepatitis wie Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Erschöpfung, Bauchschmerzen oder dunkel gefärbter Urin mitzuteilen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung umgehend abgesetzt und eine Leberfunktionsprüfung durchgeführt werden.

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von oralem Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Die Anwendung des Arzneimittels sollte bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen. Es wird empfohlen, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die Itraconazol einnehmen, sorgfältig zu überwachen. Es wird empfohlen, bei der Entscheidung, ob eine Therapie mit anderen durch CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln begonnen werden soll, die verlängerte Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol, die in der klinischen Studie zur oralen Einzelgabe von Itraconazol-Kapseln bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet worden war, zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit erhöhten oder anormalen Leberenzymwerten, bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen eine hepatotoxische Lebererkrankung nach Anwendung anderer Arzneimittel aufgetreten ist, wird von der Behandlung mit ITRAISDIN dringend abgeraten, außer es liegt eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Situation vor, in der der erwartete Nutzen das Risiko übersteigt. Bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen oder bei Patienten, bei denen nach Anwendung andere Arzneimittel eine Lebertoxizität auftrat, wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Erniedrigte Azidität des Magens

In vitro-Dissolutionsstudien haben gezeigt, dass für die Itraconazol-Wirkstofffreisetzung aus ITRAISDIN 50 mg keine saure Umgebung notwendig ist und dass die Dissolution minimal ist, bis der pH-Wert 6 erreicht oder darüber liegt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern kann die systemische Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Der Anstieg ist geringfügig im Vergleich zu den Schwankungen der Exposition, die für Produkte mit herkömmlichem Itraconazol berichtet wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Itraconazol bei Kindern liegen nur unzureichende Daten vor. Itraconazol sollten deshalb bei Kindern nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Itraconazol Hartkapseln bei älteren Patienten vor. Es ist angeraten, die Itraconazol Hartkapseln bei diesen Patienten nur anzuwenden, wenn festgestellt wurde, dass der mögliche Nutzen das potentielle Risiko übersteigt. Allgemein wird bei der Wahl der Dosierung für einen älteren Patienten empfohlen, die erhöhte Häufigkeit einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder einer Therapie mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es liegen nur begrenzte klinische Daten über die Anwendung von oral verabreichtem Itraconazol bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor. Die Itraconazol-Exposition kann bei einigen Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung niedriger sein. Bei der Verabreichung dieses Arzneimittels ist in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung könnte in Betracht gezogen werden.

Hörverlust

Über vorübergehenden oder dauerhaften Hörverlust wurde bei Patienten unter Itraconazol-Behandlung berichtet. Bei einigen dieser Berichte wurde eine gleichzeitige Behandlung mit Chinidin durchgeführt, was kontraindiziert ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Der Hörverlust geht gewöhnlich vorüber, wenn die Behandlung beendet wird, kann aber bei einigen Patienten bestehen bleiben.

Immunsupprimierte Patienten

Bei bestimmten immunsupprimierten Patienten (z. B. bei Neutropenie, AIDS oder nach einer Organtransplantation) kann die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Itraconazol herabgesetzt sein.

Patienten mit unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektionen

Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.2) wird davon abgeraten,

Itraconazol zur Einleitung der Behandlung von Patienten mit einer unmittelbar lebensbedrohlichen, systemischen Pilzinfektion einzusetzen.

Patienten mit AIDS

Bei AIDS-Patienten, die aufgrund einer Pilzinfektion behandelt wurden und die rezidiv gefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Neuropathie

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

Wechselwirkungspotenzial

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel zusammen mit Itraconazol kann zu Veränderungen der Wirksamkeit von Itraconazol und/oder der Begleitmedikation, zu lebensbedrohlichen Wirkungen und/oder zum plötzlichen Tod führen. Die Behandlung mit Itraconazol sollte erst 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital und Phenytoin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]) eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Dieses Arzneimittel enthalt weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt, um den Einfluss von Prokinetika oder Arzneimitteln, die die Azidität des Magens beeinflussen, auf die Resorptionseigenschaften von ITRAISDIN zu quantifizieren. Sollte der Kliniker Grund haben, eine schlechte oder veränderte Resorption zu vermuten, könnte *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) dazu dienen, die Resorption zu verifizieren und die klinische Wirksamkeit zu optimieren.

Itraconazol wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Andere Arzneimittel, die dem gleichen Stoffwechselweg unterliegen oder die Enzymaktivität von CYP3A4 verändern, können die Pharmakokinetik von Itraconazol beeinflussen. Gleichermaßen kann Itraconazol die Pharmakokinetik anderer Substanzen, die diesem Stoffwechselweg unterliegen, verändern. Itraconazol ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor und ein Inhibitor des P-Glycoproteins. Bei Anwendung einer Begleitmedikation ist hinsichtlich des Stoffwechselwegs und einer möglicherweise notwendigen Dosisanpassung dieses Arzneimittels die entsprechende Fachinformation heranzuziehen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol verringern können

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit potenten CYP3A4-Induktoren kann die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol so stark vermindern, dass es zu einer deutlichen Verringerung der Wirksamkeit kommen kann. Hierzu gehören zum Beispiel:

- Antibiotika: 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 Arzneimittel: Efavirenz, Nevirapin.
- *Hypericum perforatum* (Johanniskraut).

Daher wird die Anwendung potenter CYP3A4-Enzym-Induktoren zusammen mit Itraconazol nicht empfohlen. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 2 Wochen vor und während der Itraconazol-Behandlung nicht anzuwenden, außer der Nutzen überwiegt das Risiko einer möglicherweise verringerten Itraconazol-Wirkung. Bei gleichzeitiger Anwendung wird empfohlen, die antimykotische

Aktivität zu überwachen und die Itraconazol-Dosierung je nach Bedarf zu erhöhen.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöhen können

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erhöhen. Hierzu gehören zum Beispiel:

- Antibiotika: Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin
- Antivirale Arzneimittel: Ritonavir-geboostetes Darunavir, Ritonavir-geboostetes 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*")

Es wird empfohlen, dass diese Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol-Hartkapseln mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, Patienten, die Itraconazol gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren einnehmen müssen, engmaschig auf Anzeichen oder Symptome verstärkter oder verlängerter pharmakologischer Wirkungen von Itraconazol zu überwachen und die Itraconazol-Dosis je nach Bedarf zu verringern. Es wird empfohlen, bei Bedarf die Itraconazol-Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

Die gleichzeitige Verabreichung von ITRAISDIN mit Protonenpumpenhemmern kann die systemische Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol erhöht werden können

Itraconazol und sein Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol können die Verstoffwechselung von Wirkstoffen, die über CYP3A4 abgebaut werden, und den Wirkstofftransport mittels P-Glycoprotein hemmen. Dies kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe und/oder ihrer aktiven Metaboliten führen, wenn sie zusammen mit Itraconazol verabreicht werden. Diese erhöhten Plasmakonzentrationen können sowohl die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärken oder verlängern. Über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, können zusammen mit Itraconazol kontraindiziert sein, da die Kombination zu ventrikulären Tachyarrhythmien, einschließlich dem Auftreten von *Torsade de pointes*, einer potentiell tödlichen Arrhythmie, führen kann. Nach Behandlungsende fallen die Itraconazol-Plasmakonzentrationen je nach Dosierung und Behandlungsdauer innerhalb von 7 bis 14 Tagen nahezu bis zur Nachweisgrenze ab. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Patienten, die CYP3A4-Inhibitoren erhalten, kann der Rückgang der Plasmakonzentrationen langsamer erfolgen. Das ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn eine Therapie mit Arzneimitteln eingeleitet wird, deren Metabolisierung durch Itraconazol beeinflusst wird.

Arzneimittel, die mit Itraconazol interagieren, werden wie folgt eingeteilt:

- „Kontraindiziert": Dieses Arzneimittel darf unter keinen Umständen gleichzeitig mit und bis zu 2 Wochen nach der Itraconazol-Behandlung verabreicht werden.
- „Nicht empfohlen": Es wird empfohlen, die Anwendung des Arzneimittels während und bis zu 2 Wochen nach Ende der Itraconazol-Behandlung zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die möglicherweise erhöhten Risiken von Nebenwirkungen. Falls eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen und Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen sowie je nach Bedarf eine Dosisreduzierung oder -unterbrechung. Gegebenenfalls sollten die Plasmakonzentrationen bestimmt werden.
- „Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten": Bei gleichzeitiger Anwendung des Arzneimittels mit Itraconazol wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Während der Co-Medikation wird eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome verstärkter oder verlängerter Wirkungen oder Nebenwirkungen des interagierenden Arzneimittels empfohlen sowie je nach Bedarf eine Dosisreduktion. Gegebenenfalls sollten die Plasmakonzentrationen bestimmt werden.

Tabelle 1: Beispiele für Wechselwirkungen von Arzneimitteln. Die in dieser Tabelle aufgeführten Arzneimittel basieren entweder auf Fallberichten oder Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Itraconazol oder auf potenziellen Wechselwirkungen auf der Grundlage des Wechselwirkungsmechanismus.

Arzneimittel (*Per Orale* [PO] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf Itraconazol-Spiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel		
Isoniazid	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Isoniazid die Konzentrationen von Itraconazol verringert.	Nicht empfohlen
Rifampicin PO 600 mg OD	Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Rifabutin PO 300 mg OD	Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Ciprofloxacin PO 500 mg BID	Itraconazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Erythromycin 1 g	Itraconazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Clarithromycin PO 500 mg BID	Itraconazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antiepileptika		
Carbamazepin, Phenobarbital	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel die Konzentrationen von Itraconazol verringern.	Nicht empfohlen
Phenytoin PO 300 mg OD	Itraconazol ↓ Hydroxy-Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Antineoplastische Wirkstoffe		
Idelalisib	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Idelalisib die Konzentrationen von Itraconazol erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist zu erwarten, dass diese Arzneimittel die Konzentrationen von Itraconazol erhöhen.	Kontraindiziert
Efavirenz 600 mg	Itraconazol ↓ Hydroxy-Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Nevirapin PO 200 mg OD	Itraconazol ↓	Nicht empfohlen
Cobicistat, Darunavir (geboostet), Elvitegravir (Ritonavir-geboostet), Fosamprenavir (Ritonavir-geboostet), Ritonavir, Saquinavir (Ritonavir-geboostet)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist zu erwarten, dass diese Arzneimittel die Konzentrationen von Itraconazol erhöhen.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Arzneimittel (*Per Orale* [PO] Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf Itraconazol-Spiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Indinavir PO 800 mg TID	Itraconazol-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Kalziumkanalblocker		
Diltiazem	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Diltiazem die Konzentration von Itraconazol erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Respiratorisches System: Andere Produkte für das respiratorische System		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Itraconazol-Konzentration ↓	Nicht empfohlen
Magen-Darm-Arzneimittel		
Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol).	Itraconazol-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Sonstiges		
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Johanniskraut die Konzentration von Itraconazol verringert.	Nicht empfohlen

Tabelle 2: Beispiele für Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Itraconazol beeinflusst werden können, dargestellt nach Arzneimittelklassen. Die in dieser Tabelle aufgeführten Arzneimittel basieren entweder auf Fallberichten oder Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit konventionellem Itraconazol oder auf potenziellen Wechselwirkungen auf der Grundlage des Wechselwirkungsmechanismus.

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Analgetika; Anästhetika		
Mutterkornalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Eletriptan, Fentanyl	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Alfentanil, Buprenorphin (i.v. und sublingual), Cannabinoide, Methadon, Sufentanil	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Oxycodon PO 10 mg	Oxycodon PO: ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Oxycodon i.v. 0,1 mg/kg	Oxycodon i.v.: ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Antibakterielle Arzneimittel zur systemischen Anwendung; Antimykobakterielle Arzneimittel; Antimykotika zur systemischen Anwendung		
Isavuconazol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Isavuconazol erhöht.	Kontraindiziert
Bedaquilin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Bedaquilin erhöht.	Nicht empfohlen
Rifabutin PO 300 mg OD	Rifabutin-Konzentration ↑ (Ausmaß unbekannt)	Nicht empfohlen
Clarithromycin PO 500 mg BID	Clarithromycin-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Delamanid	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Delamanid erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antiepileptika		
Carbamazepin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Carbamazepin erhöht.	Nicht empfohlen
Entzündungshemmende und antirheumatische Arzneimittel		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam ↓	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Anthelminthika; Antiprotozoika		
Halofantrin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Halofantrin erhöht.	Kontraindiziert
Artemether-Lumefantrin, Praziquantel	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Chinin 300 mg	Chinin C_{max} ↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Astemizol, Mizolastin, Terfenadin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Ebastin 20 mg	Ebastin ↑ Carabastin C_{max} ↔, AUC ↑	Nicht empfohlen
Bilastin, Rupatadin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Antineoplastische Wirkstoffe		
Irinotecan	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten erhöht.	Kontraindiziert
Venetoclax	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Venetoclax erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie während der Einleitungs- und Titrationsphase von Venetoclax. In anderen Fällen wird es nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken. Siehe auch die Fachinformation von Venetoclax.
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedin, Trastuzumab-Emtansin, Vinca-Alkaloide (z. B. Vinflunin, Vinorelbin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht, außer bei Cabazitaxel und Regorafenib. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung der Cabazitaxel-Exposition, aber eine hohe Variabilität der Ergebnisse beobachtet. Es wird erwartet, dass die AUC von Regorafenib abnimmt (durch Schätzung des Wirkstoffanteils)	Nicht empfohlen
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib ↑	Nicht empfohlen
Entrectinib	Entrectinib ↑	Nicht empfohlen
Olaparib 100 mg	Olaparib ↑	Nicht empfohlen
Talazoparib	Talazoparib ↑	Nicht empfohlen
Alitretinoin (oral), Bortezomib, Brentuximab-Vedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoin (oral)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Busulfan 1 mg/kg Q6h	Busulfan ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Gefitinib 250 mg	Gefitinib ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Pemigatinib	Cmax ↑, AUC ↑	

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Antithrombotische Wirkstoffe		
Dabigatran, Ticagrelor	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cilostazol, Cumarine (z. B. Warfarin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (mit oder ohne Dasabuvir)	Itraconazol kann die Konzentrationen von Paritaprevir erhöhen.	Kontraindiziert
Elbasvir/Grazoprevir, Tenofoviralafenamidfumarat (TAF), Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Cobicistat, Elvitegravir (Ritonavir-geboostet), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Indinavir PO 800 mg TID	Indinavir C_{max}↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Kardiovaskuläres System (Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken; Antihypertensiva; Betablocker; Kalziumkanalblocker; Herztherapie; Diuretika)		
Bepridil, Disopyramid, Dofetilid, Dronedaron, Eplerenon, Finerenone, Ivabradin, Lercanidipin, Nisoldipin, Ranolazin, Sildenafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Aliskiren 150 mg	Aliskiren ↑	Kontraindiziert
Chinidin 100 mg	Chinidin ↑	Kontraindiziert
Felodipin 5 mg	Felodipin ↑	Nicht empfohlen
Riociguat, Tadalafil (pulmonale Hypertonie)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Bosentan, Diltiazem, Guanfacin, andere Dihydropyridine (z. B. Amlodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin), Verapamil	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Bosentan erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Digoxin 0,5 mg	Digoxin ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Nadolol 30 mg	Nadolol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen		
Ciclesonid, Salmeterol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Salmeterol und dem aktiven Metaboliten von Ciclesonid erhöht.	Nicht empfohlen
Budesonid INH 1 mg SD	Budesonid INH ↑ Budesonid-Konzentration (andere Formulierungen) ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Dexamethason i.v. 5 mg Dexamethason PO 4,5 mg	Dexamethason i.v.: C_{max} ↔, AUC ↑ Dexamethason PO: C_{max} ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Fluticason INH 1 mg BID	Fluticason INH-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Methylprednisolon 16 mg	Methylprednisolon ↑ Methylprednisolon i.v. ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Fluticason nasal	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von nasal verabreichtem Fluticason erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes		
Repaglinid 0,25 mg	Repaglinid ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Saxagliptin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Saxagliptin erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Gastrointestinale Arzneimittel, einschließlich Antidiarrhoika, intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva; Antiemetika und Arzneimittel gegen Brechreiz; Arzneimittel gegen Obstipation; Arzneimittel gegen funktionelle gastrointestinale Störungen		
Cisaprid, Naloxegol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Domperidon 20 mg	Domperidon ↑	Kontraindiziert
Aprepitant, Loperamid, Netupitant	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Aprepitant erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Immunsuppressiva		
Sirolimus (Rapamycin)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Sirolimus erhöht.	Nicht empfohlen

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Ciclosporin, Tacrolimus	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Ciclosporin erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg OD	Tacrolimus i.v.-Konzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Lipidmodifizierende Wirkstoffe		
Lomitapid	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Lomitapid erhöht.	Kontraindiziert
Lovastatin 40 mg	Lovastatin ↑ Lovastatinsäure ↑	Kontraindiziert
Simvastatin 40 mg	Simvastatinsäure ↑	Kontraindiziert
Atorvastatin	Atorvastatinsäure: C_{max} ↔ AUC ↑	Nicht empfohlen
Psychoanaleptika; Psycholeptika (z. B. Antipsychotika, Anxiolytika und Hypnotika)		
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) ↑	Kontraindiziert
Triazolam 0,25 mg	Triazolam ↑	Kontraindiziert
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Aripiprazol 3 mg	Aripiprazol ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, AUC ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Buspiron 10 mg	Buspiron ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (i.v.) ↑; Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Midazolam nach oromukosaler Verabreichung erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Risperidon 2 bis 8 mg/Tag	Risperidon- und aktive Metabolitenkonzentration ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Zopiclon 7,5 mg	Zopiclon ↑	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Cariprazin, Galantamin, Haloperidol, Reboxetin, Venlafaxin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Respiratorisches System: Andere Produkte für das respiratorische System		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Ivacaftor ↑ Lumacaftor ↔	Nicht empfohlen

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Ivacaftor	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Ivacaftor erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; andere gynäkologische Arzneimittel		
Cabergolin, Dienogest, Ulipristal	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Urologika		
Avanafil, Dapoxetin, Darifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Kontraindiziert
Fesoterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 5-Hydroxymethyl-Tolterodin, erhöht.	Mäßige oder schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung - oder Beeinträchtigung der Leber: Kontraindiziert. Leichte Nierenfunktionsbeeinträchtigung - oder leichte Beeinträchtigung der Leber: Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Normale Nierenfunktionsbeeinträchtigung - oder Beeinträchtigung der Leber: Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten und die maximale Fesoterodin-Dosis beträgt 4 mg.
Solifenacin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Solifenacin erhöht.	Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung: Kontraindiziert. Mäßige oder schwere Beeinträchtigung der Leber: Kontraindiziert. Bei allen anderen Patienten ist bei der Anwendung Vorsicht geboten und die maximale Solifenacin-Dosis beträgt 5 mg.

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Vardenafil	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Vardenafil erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind; ansonsten nicht empfohlen.
Alfuzosin, Silodosin, Tadalafil (erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie), Tamsulosin, Tolterodin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Nicht empfohlen
Dutasterid, Imidafenacin, Sildenafil (erektile Dysfunktion)	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Oxybutynin 5 mg	Oxybutynin ↑ N-Desethyloxybutynin ↔ Nach transdermaler Verabreichung: Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Oxybutynin nach transdermaler Verabreichung erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
Sonstige Arzneimittel und andere Substanzen		
Colchicin	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Colchicin erhöht.	Kontraindiziert bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder Beeinträchtigung der Leber. Bei anderen Patienten nicht empfohlen.

Arzneimittel (PO-Einzeldosis, sofern nicht anders angegeben) innerhalb der Klasse	**Erwartete/mögliche Wirkung auf die Arzneimittelspiegel (↑ = Erhöhung; ↔ = keine Veränderung; ↓ = Abnahme)**	**Klinischer Kommentar (siehe oben für zusätzliche Informationen und auch Abschnitte 4.3 und 4.4)**
Eliglustat	Obwohl nicht direkt untersucht, ist zu erwarten, dass Itraconazol die Konzentrationen von Eliglustat erhöht.	Kontraindiziert bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern (PM). Kontraindiziert bei intermediären CYP2D6-Metabolisierern (IMs) oder extensiven Metabolisierern (EMs), die einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor einnehmen. Mit Vorsicht anwenden bei CYP2D6-IMs und EMs. Bei CYP2D6-EMs mit leichter Beeinträchtigung der Leber sollte eine Eliglustat-Dosis von 84 mg/Tag in Betracht gezogen werden.
Cinacalcet	Obwohl nicht direkt untersucht, ist es wahrscheinlich, dass Itraconazol die Konzentrationen von Cinacalcet erhöht.	Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Unter der Behandlung mit Itraconazol gibt es keine Anzeichen für einen primären Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Itraconazol während der Schwangerschaft liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. Über Fälle von angeborenen Missbildungen wurde kurz nach Markteinführung berichtet. Hierzu gehörten Missbildungen des Skelettsystems, des Urogenitaltrakts. des kardiovaskulären Systems und der Augen, sowie chromosomale und multiple Missbildungen. Eine kausale Beziehung zu Itraconazol wurde nicht belegt. Epidemiologische Daten hinsichtlich der Einnahme von Itraconazol in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten (überwiegend bei Patienten, die eine kurzfristige Therapie aufgrund von vulvovaginaler Candidose erhielten) zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko für Missbildungen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keinen bekannten Teratogenen ausgesetzt wurde.

Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Itraconazol Hartkapseln dürfen während der Schwangerschaft 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). Aufgrund des Metabolismus von Itraconazol sollte eine Schwangerschaft bis zur nächsten Menstruation nach Ende der Behandlung vermieden

werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Itraconazol wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmaßnahmen anwenden, nicht empfohlen. Wirksame Verhütungsmaßnahmen müssen bis zur nächsten Menstruationsperiode durchgeführt werden, die auf das Ende der Itraconazol-Therapie folgt.

Stillzeit

Itraconazol geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es sollte entschieden werden, entweder das Stillen oder aber die Itraconazol-Therapie abzubrechen bzw. die Itraconazol-Therapie nicht durchzuführen, wobei der erwartete Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abgewogen werden sollte.

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 dem Bedienen von Maschinen muss die Möglichkeit von Nebenwirkungen, wie Schwindel, Sehstörungen und Hörverlust (siehe Abschnitt 4.8), die in einigen Fällen auftreten können, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Herkömmliche Itraconazol Kapseln

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der Behandlung mit Itraconazol-Kapseln, die in klinischen Studien und/oder durch Spontanberichte nachgewiesen wurden, waren Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwere allergische Reaktionen, Herzversagen/kongestive Herzinsuffizienz/Lungenödem, Pankreatitis, schwerwiegende Lebertoxizität (einschließlich einiger Fälle von tödlichem akutem Leberversagen) und schwerwiegende Hautreaktionen.

Weitere Informationen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*.

Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgelistet. Die Nebenwirkungen stammen aus offenen und doppelblinden klinischen Studien mit Itraconazol-Kapseln, an denen 8.499 Patienten zur Behandlung von Dermatomykosen oder Onychomykosen teilnahmen, sowie aus Spontanberichten.

Die nachfolgende Tabelle listet die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen auf. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit gemäß folgender Konvention dargestellt:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 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	Überempfindlichkeitsreaktionen*

Selten	Serum-Krankheit, angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Selten	Tremor, Parästhesie, Hypoästhesie, Dysgeusie
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen (einschließlich Diplopie und verschwommenes Sehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten	Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*, Tinnitus
Herzerkrankungen	
Selten	Kongestives Herzversagen*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig	Abdominalschmerz, Übelkeit
Gelegentlich	Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz
Selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Anormale Leberfunktion
Selten	schwerwiegende Lebertoxizität (einschließlich einiger Fälle von tödlichem akutem Leberversagen)*, 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, Photosensibilität
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	Ödeme
Untersuchungen	
Selten	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

* siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Informationen aus Studien zur Anwendung herkömmlicher Itraconazol Kapseln bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass im Allgemeinen die Natur der Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten

ähnlich denen ist, die bei Erwachsenen beobachtet werden. Die Inzidenz ist bei pädiatrischen Patienten jedoch höher.

ITRAISDIN Hartkapseln

In einer 12-wöchigen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit, die mit den ITRAISDIN-Hartkapseln durchgeführt wurde, gab es hinsichtlich der Art, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen, die während der Studie beobachtet oder berichtet wurden, keine signifikanten Unterschiede zwischen der ITRAISDIN-Gruppe und der Gruppe die herkömmliches Itraconazol erhielt. Das Sicherheitsprofil der ITRAISDIN-Hartkapseln deckt sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil der herkömmlichen Itraconazol Kapseln.

Itraconazol als intravenöse Lösung und Lösung zum Einnehmen

Die folgende Tabelle umfasst Nebenwirkungen mit Itraconazol, die in klinischen Studien mit Itraconazol Lösung zum Einnehmen und i.v. verabreichtem Itraconazol berichtet wurden, mit Ausnahme der Nebenwirkung „Entzündung der Injektionsstelle“, die sich speziell auf die i.v. Darreichungsform bezieht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Granulozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:
Anaphylaktiode Reaktionen

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

Psychiatrische Erkrankungen:
Konfusionszustand

Erkrankungen des Nervensystems:
Periphere Neuropathie*, Schwindel, Somnolenz, Tremor

Herzerkrankungen:
Herzversagen, linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Tachykardie

Gefäßerkrankungen:
Hypertonie, Hypotonie

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Gastrointestinale Störung

Leber- und Gallenerkrankungen:
Leberversagen*, Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
erythematöser Hautausschlag, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Generalisiertes Ödem, Gesichtsödem, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Schmerzen, Ermüdung, Schüttelfrost

Untersuchungen:
Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzymwerte erhöht, anormale Urinwerte

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

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Im Allgemeinen stimmen die nach einer Überdosierung berichteten Nebenwirkungen mit denen überein, die während der Anwendung von Itraconazol gemeldet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Bei Überdosierung müssen die Patienten symptomatisch mit unterstützenden 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: Antimykotikum zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivat, ATC-Code: J02AC02

Wirkmechanismus

Itraconazol hemmt die fungale 14-α-Demethylase, was zum Ergosterol-Abbau und der Unterbrechung der Membransynthese durch Pilze führt.

Pharmakokinetische / Pharmadynamische Wirkungen

Der wichtigste Parameter für Itraconazol ist das AUC/MIC-Verhältnis.
Der PK-PD-Parameter zeigt, dass ITRAISDIN 50 mg das AUC/MIC-Verhältnis erzielt, das für eine optimale Wirksamkeit, gegen die, für die angegebenen Mykosen relevanten Organismen, sowohl im nüchternen als auch im nicht nüchternen Zustand, über 25 liegen sollte (siehe Abschnitt 4.1).

Resistenzmechanismus/en

Die Resistenz von Pilzen gegen Azole wächst offensichtlich langsam und ist häufig auf mehrere genetische Mutationen zurückzuführen. Nachweislich konnten folgende Mechanismen beobachtet werden:
- Überexpression von *ERG11*, jenem Gen, das für die Codierung der 14-α-Demethylase (das

Zielenzym) verantwortlich ist
- Punktmutationen in *ERG11*, die eine reduzierte 14-α-Demethylase-Affinität für Itraconazol zur Folge haben
- Überexpression von Arzneimitteltransportern, die einen erhöhten Abtransport von Itraconazol aus Pilzzellen zur Folge haben (z. B. Elimination von Itraconazol aus dem Zielbereich)
- Kreuzresistenz. Kreuzresistenzen zwischen Substanzen der Arzneimittelklasse der Azole wurden bei Candida-Spezies beobachtet, obwohl eine Resistenz gegen eine Substanz dieser Klasse nicht zwingend eine Resistenz gegen andere Azole mit sich bringt.

Grenzwerte (Breakpoints)

Die Grenzwerte für Itraconazol entsprechen denen des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) Version 10.0 (04-02-2020).

	MIC Grenzwert (mg/l)	
	≤S (empfindlich)	**>R (resistent)**
Aspergillus flavus	1	1
Aspergillus terreus	1	1
Candida albicans	0,06	0,06
Candida tropicalis	0,125	0,125
Candida parapsilosis	0,125	0,125

Mikrobielle Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch variieren und sich mit der Zeit verändern, weshalb lokale Resistenzdaten wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls sollte fachmännischer Rat eingeholt werden, wenn die lokale Resistenzprävalenz den Einsatz des Wirkstoffs bei zumindest manchen Infektionsarten in Frage stellt.

Die *in-vitro*-Empfindlichkeit von Pilzen auf Itraconazol hängt von der Inokulumgröße, der Inkubationstemperatur, der Wachstumsphase der Pilze sowie vom verwendeten Kulturmedium ab. Aus diesen Gründen kann die Mindesthemmkonzentration von Itraconazol stark variieren. Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Daten zur Empfindlichkeit basieren auf MIC90 < 1 mg Itraconazol/l. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der *in-vitro*-Empfindlichkeit und der klinischen Wirksamkeit.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aspergillus spp.[1]
Candida albicans
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Epidermophyton floccosum
Malassezia (ehem. Pityrosporum) spp.
Microsporum spp.
Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte
Candida glabrata[2]
Candida krusei
Inhärent resistente Organismen
Fusarium spp.
Scopulariopsis spp.

[1] Es gibt Berichte über Itraconazol-resistente *Aspergillus fumigatus*-Stämme.
[2] Natürliche, intermediäre Empfindlichkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine physikochemische Eigenschaften

Die Dissolution und Löslichkeit des Wirkstoffs sind der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt bei der oralen Resorption von Itraconazol. *In vitro*-Dissolutionsstudien haben gezeigt, dass für die Itraconazol-Wirkstofffreisetzung aus ITRAISDIN 50 mg keine saure Umgebung notwendig ist und dass die Dissolution minimal ist, bis der pH-Wert bei 6 oder mehr liegt.

Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Itraconazol wurde an gesunden Probanden, speziellen Populationen sowie Patienten nach Einfach- und Mehrfachdosen erforscht.

Resorption

Itraconazol wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Die höchsten Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs in unveränderter Form werden innerhalb von 2 bis 6 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht.

In einer klinischen Studie, in der Einfachdosen von ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln mit herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Hartkapseln verglichen wurden, die beide zusammen mit einer Hauptmahlzeit eingenommen wurden, betrug die beobachtete relative Bioverfügbarkeit (F_{rel}) von Itraconazol bei der ITRAISDIN 50 mg Formulierung 181 %. In dieser Studie betrug die F_{rel} für die ITRAISDIN 50 mg Hartkapselformulierung im Nüchtern- vs. Nicht-Nüchtern-Zustand 124 %, wohingegen die Frel bei der herkömmlichen 100 mg Hartkapsel-Formulierung 156 % betrug.

In einer replizierten klinischen Studie, in der zwei Einfachdosen ITRAISDIN 50 mg Hartkapseln mit zwei Einfachdosen der herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Hartkapseln verglichen wurden, die beide nach einer Hauptmahlzeit eingenommen wurden, war die intraindividuelle Variabilität der Gesamtexposition bei der ITRAISDIN 50 mg-Formulierung erheblich geringer als bei der herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Formulierung, mit Werten von 27,8 % bzw. 51,2 % für $AUC_{0\text{-tlast}}$ und 22,2 % bzw. 47,4 % für $AUC_{0\text{-inf}}$. Es gab keine Überlappung in den 90 %-CI-Bereichen, die bei jeder AUC-Messung für die beiden Formulierungen erreicht wurden, daher war die Differenz bei der intraindividuellen Variabilität, ungefähr 50 %, im 90 %-Niveau statistisch signifikant.

Es wurde eine Wechselwirkungsstudie durchgeführt, bei der die gleiche Itraconazol-Formulierung wie ITRAISDIN an Patienten verabreicht wurde, die Omeprazol unter Steady-State-Bedingungen einnahmen. In der Studie war die mittlere Itraconazol-AUC_{∞} um 22 % und die mittlere C_{max} um 31 % höher, wenn ITRAISDIN zusammen mit Omeprazol verabreicht wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von ITRAISDIN mit Protonenpumpenhemmern kann die systemische Exposition gegenüber Itraconazol erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Verteilung

Itraconazol wird im Plasma größtenteils an Proteine (99,8 %) gebunden, wobei Albumin die wichtigste Bindungskomponente darstellt (99,6 % für den Hydroxy-Metaboliten). Es weist zudem eine ausgeprägte Lipid-Affinität auf. Im Plasma ist Itraconazol nur zu 0,2 % als freie Substanz vorhanden.

Itraconazol hat im Körper ein großes scheinbares Verteilvolumen (> 700 l), was auf eine extensive Verteilung in den Geweben schließen lässt: In Lunge, Niere, Leber, Knochen, Magen, Milz und Muskeln wurden Konzentrationen gefunden, die zwei- bis dreimal höher waren als die entsprechenden Konzentrationen im Plasma. Bei Messungen an Hunden der Rasse Beagle lag das Gehirn-Plasma-Verhältnis bei circa 1:1. Im Vergleich zum Plasma ist die Absorption durch Keratingewebe, insbesondere durch die Haut, bis zu viermal höher.

Biotransformation

Itraconazol wird weitgehend von der Leber in eine große Vielzahl an Metaboliten metabolisiert. Einer der wichtigsten Metaboliten ist Hydroxy-Itraconazol, welcher *in vitro* eine mit Itraconazol vergleichbare, antimykotische Wirkung hat. Im Vergleich zu Itraconazol weist Hydroxy-Itraconazol etwa doppelt so hohe Plasmakonzentrationen auf. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wichtigste, an der Metabolisierung von Itraconazol beteiligte Enzym ist.

Elimination

Itraconazol wird innerhalb einer Woche in Form von inaktiven Metaboliten zu 35 % mit dem Urin und zu etwa 54 % mit den Fäzes ausgeschieden. Der Anteil der Ausscheidung der Muttersubstanz über die Nieren liegt bei unter 0,03 % der Dosis, wohingegen die Ausscheidung des Wirkstoffs in unveränderter Form über die Fäzes zwischen 3 und 18 % der Dosis variiert. Die Clearance von Itraconazol sinkt bei hohen Dosen aufgrund der Metabolisierungssättigung der Leber.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Itraconazol ist nicht linear; der Wirkstoff reichert sich dementsprechend nach Mehrfachgabe im Plasma an. Steady-State-Konzentrationen werden im Allgemeinen innerhalb von 15 Tagen erreicht; die C_{max}- und AUC-Werte sind 4- bis 7-mal höher als die nach einer Einfachdosis beobachteten Werte. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Itraconazol wird etwa 40 Stunden nach wiederholter Gabe erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Beeinträchtigung der Leber: Es liegen nur unzureichende Daten über die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber vor. Deshalb ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung: Es liegen nur unzureichende Daten über die orale Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor. Deshalb ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten über Itraconazol deuten nicht auf Anzeichen von Gentoxizität, primäre Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hin. In hohen Dosen wurden Auswirkungen auf die Nebennierenrinde, die Leber sowie das mononukleäre Phagozytensystem beobachtet, die jedoch wenig Relevanz für die beabsichtigte klinische Anwendung zu haben scheinen. Es wurde festgestellt, dass Itraconazol in hohen Dosierungen bei Ratten und Mäusen einen dosisbezogenen Anstieg der maternalen Toxizität, der Embryotoxizität sowie der Teratogenizität verursacht. Bei jungen Hunden wurde nach Langzeitverabreichung von Itraconazol eine globale Verringerung der Knochenmineraldichte beobachtet sowie bei Ratten eine verringerte Aktivität der Knochenplatten, eine Ausdünnung der Zona compacta der langen Knochen sowie eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Hypromellosephthalat, Natriumstärkeglykolat (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei), Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Hartkapselhülle: Gelatine, Brillantblau FCF (E 133) und Titandioxid.

Druckfarbe: Schwarz (SW-9008), bestehend aus Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II, III)-oxid

(E 172) und gereinigtem Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Flaschen: 3 Jahre
OPA/Al/PVC Al-Blisterpackung: 3 Jahre
PVC/PE/PVdC Al-Blisterpackung: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE-Flaschen

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

PVC/PE/PVdC//Al-Blisterpackung

Nicht über 25 ºC lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/AI/PVC//Al-Blisterpackung und PVC/PE/PVdC//Al-Blisterpackung.
Packungsgrößen: 4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 60.

HDPE-Flasche mit weißem PP-Kindersicherheitsverschluss und Heißsiegelzwischenlage.
Packungsgrößen: 15, 30, 60, 90.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ISDIN GmbH
Luise-Ullrich-Str. 20
80636 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

83943.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16/08/2013

10. STAND DER INFORMATION

MM/JJJJ

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig