

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Triazole, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 11. August 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Unterausschuss Arzneimittel lag ein Schreiben des pharmazeutischen Unternehmers ISDIN vor, in dem der Unternehmer über die zum 15. Juni 2015 vorgesehene Markteinführung des Fertigarzneimittels LOZANOC[®] 50 mg Hartkapseln mit dem Wirkstoff Itraconazol in einer veränderten Formulierung informiert hat. Gemäß Fachinformation Abschnitt 4.2 (s. Anlage) entspricht eine 50 mg-Hartkapsel LOZANOC[®] einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für LOZANOC[®] entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln.

Das Itraconazol-haltige Fertigarzneimittel LOZANOC[®] 50 mg ist von der Festbetragsgruppe Triazole, Gruppe 1, in Stufe 2 als erfasst anzusehen, da es denselben Wirkstoff enthält, der bereits in die Festbetragsgruppe eingruppiert ist. Es liegen keine Gründe vor, die eine Ausgruppierung aus der vorliegenden Festbetragsgruppe rechtfertigen würden. Der Unterausschuss Arzneimittel sieht es jedoch als sachgerecht an, der Besonderheit von LOZANOC[®] 50 mg, welches der Wirkstärke herkömmlicher Itraconazol-Präparate mit 100 mg entspricht, im Rahmen der Vergleichsgrößenbestimmung Rechnung zu tragen. Für die betreffenden Fertigarzneimittel wird bei der Bestimmung der Gesamtwirkstärke die Wirkstärke mit der Zahl 2 multipliziert. Unter diesen Umständen wird die Vergleichsgröße im vorliegenden Fall ihrem Zweck gerecht, die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel untereinander vergleichbar zu machen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Triazole, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Triazole, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoff:	Triazole	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Fluconazol	1367
	Itraconazol	2383
Gruppenbeschreibung:	orale, abgeteilte Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln	
Besonderheiten:	Für Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Itraconazol, deren empfohlene Dosis nach der Vorgabe der Fachinformation der Hälfte der empfohlenen Dosis der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln entspricht, ist bei Bestimmung der Gesamtwirkstärke die Wirkstärke mit der Zahl 2 zu multiplizieren.“	

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigelegt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 3 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat am 9. Juni 2015 über das Schreiben des pharmazeutischen Unternehmers und das mögliche weitere Vorgehen beraten.

Die AG Nutzenbewertung hat am 13. Juli 2015 über eine Anpassung der Gruppenbeschreibung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.06.2015	Beratung über das Schreiben der Firma ISDIN
AG Nutzenbewertung	13.07.2015	Beratung über eine Anpassung der Gruppenbeschreibung, Vorbereitung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11.08.2015	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubierrstraße 71 - 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 11. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

FA **Anlage**
zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 83943.00.00

FB Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

FC 1. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

LOZANOC 50 mg Hartkapseln

FD 2. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

FE 3. **DARREICHUNGSFORM**

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

FG 4. **KLINISCHE ANGABEN**

FH 4.1 **Anwendungsgebiete**

Oberflächliche Mykosen
Itraconazol ist, wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam oder nicht geeignet ist, zur Behandlung folgender Pilzinfektionen angezeigt: Dermatomykosen (z. B. Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea manus) und Pityriasis versicolor.

Systemische Mykosen

Itraconazol ist zur Behandlung von systemischen Mykosen angezeigt, wie Candidose, Aspergillose und Histoplasmose.

Die offiziellen Richtlinien zur Anwendung von Antimykotika müssen Berücksichtigung finden.

FN 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Eine 50 mg-Hartkapsel LOZANOC entspricht einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für LOZANOC entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

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

Oberflächliche Mykosen (von Haut, Schleimhaut, Augen)		
Anwendungsgebiet	Dosierung LOZANOC 50 mg Hartkapsel	Behandlungsdauer
Pityriasis versicolor	2 Kapseln einmal täglich	7 Tage
Tinea corporis, Tinea cruris	1 Kapsel einmal täglich	2 Wochen
Dermatomykose der Handflächen und Fußsohlen (Tinea manus, Tinea pedis)	1 Kapsel einmal täglich	4 Wochen
Dermatomykose der Nägel (Tinea unguium)	2 Kapseln 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.

Itraconazol verbleibt wesentlich länger in der Haut als im Blut. Eine optimale Heilung wird daher bei Pilzkrankungen der Haut 2-4 Wochen nach dem Absetzen von Itraconazol erreicht.

Systemische Mykosen			
Anwendungsgebiet	Dosierung LOZANOC 50 mg Hartkapsel	Behandlungsdauer ¹⁾	Anmerkungen
Aspergillose	2 Kapseln einmal täglich	2-5 Monate	Bei invasiver oder disseminierter Krankheit sollte die Dosis auf 2 Kapseln zweimal täglich erhöht werden (morgens und abends)
Candidose	1-2 Kapseln einmal täglich	3 Wochen bis 7 Monate	Bei invasiver oder disseminierter Krankheit sollte die Dosis auf 2 Kapseln zweimal täglich erhöht werden (morgens und abends)
Histoplasmose	2 Kapseln einmal täglich bis zu zweimal täglich (morgens und abends)	8 Monate	-

¹⁾ Die Behandlungsdauer sollte entsprechend der klinischen Wirksamkeit angepasst werden.

Anwendung bei Kindern

Nicht empfohlen. Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Ältere Patienten

Nicht empfohlen. Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger sein, eine Dosisanpassung sollte gegebenenfalls erwogen werden. Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Itraconazol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die terminale Halbwertszeit von Itraconazol etwas verlängert. Die orale Bioverfügbarkeit bei Patienten mit Leberzirrhose ist etwas vermindert. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden. Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

FI 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol mit den folgenden Substanzen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- Über CYP3A4 metabolisierte Substrate, die eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken können, wie Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol (Levomethadyl), Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin sind bei gleichzeitiger Behandlung mit Itraconazol kontraindiziert. Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel kann zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen im Plasma führen, was wiederum die Verlängerung des QTc-Intervalls und in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsade de pointes zur Folge haben kann.
 - Über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin.
 - Potente CYP3A4-Hemmer wie Dronedaron
 - Arzneimitteln, die Substrate des Effluxtransporters P-Glykoprotein sind, wie Dabigatran
 - Triazolam und orale Darreichungsformen von Midazolam
 - Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin).
 - Eletriptan
 - Nisoldipin
 - Bei nicht lebensbedrohlichen Indikationen sollte Itraconazol nicht an Patienten unter Disopyramid oder Halofantrin verabreicht werden.
- Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion wie dekompensierte Herzinsuffizienz, auch in der Anamnese, dürfen mit Itraconazol nur im Falle von lebensbedrohlichen oder anderen schweren Infektionen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
 - Itraconazol darf während der Schwangerschaft (außer in lebensbedrohlichen Fällen) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

FK 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine 50 mg-Hartkapsel LOZANOC entspricht einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für LOZANOC 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 Auswurfraction.

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 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. 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. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymen, bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, bei denen eine hepatotoxische Lebererkrankung nach Anwendung anderer Arzneimittel aufgetreten ist, sollte die Behandlung nur begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen größer ist als das Risiko einer Leberschädigung. In diesen Fällen ist eine Überwachung der Leberenzyme während der Behandlung notwendig.

Erniedrigte Azidität des Magens

In vitro-Dissolutionsstudien haben gezeigt, dass die Itraconazol-Wirkstofffreisetzung aus LOZANOC nicht durch einen erhöhten pH-Wert beeinflusst wird. Bei Patienten, die mit säureneutralisierenden Mitteln behandelt werden, oder Patienten mit Achlorhydrie ist es daher unwahrscheinlich, dass es zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit von Itraconazol aus LOZANOC im Gegensatz zu herkömmlichem Itraconazol kommt.

Anwendung bei Kindern

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der oralen Anwendung von Itraconazol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Deshalb ist bei der Verabreichung von Itraconazol in dieser Patientengruppe Vorsicht geboten. (Siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger sein. Eine Dosisanpassung sollte gegebenenfalls erwogen 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 systemischen Pilzinfektion wie Sporotrichose, Blastomykose, Histoplasmose oder Kryptokokkose (mit oder ohne Meningitis) behandelt wurden und die rezidivgefährdet sind, sollte der behandelnde Arzt prüfen, ob eine Erhaltungstherapie notwendig ist.

Wechselwirkungspotenzial

Bei Anwendung von Itraconazol besteht die Möglichkeit klinisch wichtiger Arzneimittelwechselwirkungen. (Siehe Abschnitt 4.5).

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

Kreuzresistenz

Wenn bei systemischen Candidosen der Verdacht besteht, dass sie durch Fluconazol-resistente Candida-Spezies hervorgerufen sind, kann davon ausgegangen werden, dass diese Itraconazol-empfindlich sind. Daher ist vor Beginn einer Itraconazol-Therapie ein Sensitivitätstest durchzuführen.

FM 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

1. Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Itraconazol

Itraconazol wird überwiegend über das Cytochrom CYP3A4 metabolisiert. Es wurden Wechselwirkungsstudien mit Rifampicin, Rifabutin und Phenytoin durchgeführt, die starke Induktoren von CYP3A4 sind. Da die Bioverfügbarkeit von Itraconazol und Hydroxy-Itraconazol in diesen Studien in solch einem Maße reduziert wurde, dass es zu einer deutlichen Wirksamkeitseinbuße kommen kann, wird die Kombination von Itraconazol mit starken Enzyminduktoren nicht empfohlen. Für andere Enzyminduktoren, wie Carbamazepin, Phenobarbital und Isoniazid liegen keine formalen Studiendaten vor, es sind jedoch ähnliche Wechselwirkungen zu erwarten. Starke Inhibitoren dieses Enzyms wie Ritonavir, Indinavir, Clarithromycin und Erythromycin könnten die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erhöhen.

2. Wirkung von Itraconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Itraconazol kann die Verstoffwechslung von Arzneimitteln, die über Enzyme der Cytochrom-3A-Familie abgebaut werden, hemmen. Daraus kann sich für diese Mittel eine stärkere und/oder verlängerte Wirkung, einschließlich der Nebenwirkungen, ergeben. Wenn Begleitmedikation verabreicht wird, sollte die entsprechende Fachinformation hinsichtlich der Verstoffwechslung dieses Arzneimittels eingesehen werden. Abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer fallen nach Behandlungsende die Itraconazol-Plasmaspiegel allmählich ab (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Dieses sollte in Bezug auf die inhibitorische Wirkung von Itraconazol auf Begleitmedikamente berücksichtigt werden.

Es gibt Berichte darüber, dass Itraconazol gastrisches P-Glykoprotein (P-gp) hemmt, eine Transmembran-Effluxpumpe, welche die systemische Exposition durch Inhibition der gastrointestinalen Resorption begrenzen kann. Dadurch kann die Inhibition von P-gp durch Itraconazol die Resorption von Arzneimitteln erhöhen, die von diesem Transportsystem betroffen sind.

Beispiele sind:

Folgende Arzneimittel sind bei gleichzeitiger Einnahme von Itraconazol kontraindiziert:

- Astemizol, Cisaprid, Dofetilid, Levacetylmethadol, Mizolastin, Pimozid, Chinidin, Sertindol und Terfenadin, da die gleichzeitige Anwendung zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen im Plasma führen, was wiederum die Verlängerung des QT-Intervalls, und in seltenen Fällen Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsade de pointes zur Folge haben kann.
- Über CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin.
- Potente CYP3A4-Inhibitoren wie Dronedaron
- Arzneimittel, die Substrate des Effluxtransporters P-Glykoprotein sind, wie Dabigatran
- Triazolam und oral angewendetes Midazolam.
- Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin).
- Eletriptan
- Nisoldipin

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine dekompensierte Herzinsuffizienz sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Itraconazol gleichzeitig mit Kalziumkanalblockern verabreicht wird. Zusätzlich zu möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen unter Beteiligung der Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme CYP-3A4 können Kalziumkanalblocker negativ inotrope Wirkungen haben, welche die von Itraconazol verstärken können.

Folgende Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet und deren Plasmakonzentrationen, Wirkungen oder Nebenwirkungen überwacht werden. Gegebenenfalls sollte deren Dosierung bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol reduziert werden:

- Orale Antikoagulanzen, wie Warfarin
- HIV-Protease-Inhibitoren wie Ritonavir, Indinavir, Saquinavir
- bestimmte Zytostatika wie Vinca-Alkaloide, Busulphan, Docetaxel, Trimetrexat
- über Cytochrom-P450-3A4 metabolisierte Kalziumkanalblocker wie Dihydropyridine und Verapamil
- bestimmte Immunsuppressiva: Ciclosporin, Rapamycin (auch als Sirolimus bekannt) und Tacrolimus
- bestimmte über Cytochrom-P450-3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Atorvastatin.
- bestimmte Glucokortikoide wie Budesonid, Dexamethason und Methylprednisolon.
- Digoxin
- Andere: Carbamazepin, Cilostazol, Buspiron, Disopyramid, Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Midazolam i.v., Rifabutin, Ebastin, Fentanyl, Halofantrin, Repaglinid und Reboxetin. Die Bedeutung des Konzentrationsanstiegs und die klinische Relevanz dieser Änderungen bei gemeinsamer Anwendung mit Itraconazol muss noch untersucht werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Itraconazol und Zidovudin (AZT) oder Fluvastatin beobachtet. Es wurden keine enzyminduzierenden Effekte auf die Metabolisierung von Ethinylestradiol und Norethisteron durch Itraconazol beobachtet.

3. Einfluss auf die Plasmaproteinbindung:

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass zwischen Itraconazol und Imipramin, Propranolol, Diazepam, Cimetidin, Indometacin, Tolbutamid und Sulfamethazin keine Wechselwirkungen auftreten, welche die Plasmaproteinbindung betreffen.

FL 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 4.3).

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 Itraconazoltherapie 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.

FQ 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.

FJ 4.8 Nebenwirkungen

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus klinischen Prüfungen mit Itraconazol-Kapseln und/oder in spontanen Berichten über Erfahrungen nach Markteinführung für alle Itraconazol-Formulierungen gemeldet.

In klinischen Prüfungen über die Behandlung von Dermatomykosen oder Onychomykose, an denen 2.104 mit Itraconazol behandelte Patienten teilnahmen, betrafen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen den Magen-Darm-Trakt, die Leber und die Haut.

In der nachstehenden Tabelle werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb der Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeiten geordnet aufgeführt, die wie folgt definiert sind:

Sehr häufig ($> 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000	Nicht bekannt (Die Häufigkeit könnte aus den verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abgeleitet werden.)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie	Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfind- lichkeit*		Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, angioneurotisches Ödem, Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen				Hypokaliämie, Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie	Hypästhesie	Periphere Neuropathie*
Augen- erkrankungen			Sehstörungen	Verschwommene Sicht und Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	Vorübergehender oder dauerhafter Hörverlust*
Herz- erkrankungen				Dekompensierte Herzinsuffizienz*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenödem
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Abdominale Schmerzen Übelkeit	Erbrechen, Diarrhöe, Obstipation, Dyspepsie, Dysgeusie, Flatulenz	Pankreatitis	
Leber- und Gallen- erkrankungen		Hyperbilirubin- ämie, erhöhte Alaninamino- transferase, erhöhte Aspartatamino- transferase,	Anstieg der Leberenzyme	Akutes Leberversagen*, Hepatitis, Hepatotoxizität*

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000	Nicht bekannt (Die Häufigkeit konnte aus den verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abgeleitet werden.)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Hautaus- schlag	Urtikaria, Alopezie, Pruritus		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson- Syndrom, Erythema multiforme, Exfoliative Dermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis, Photosensibilität
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen				Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege			Pollakisurie	Haminkontinenz
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse		Menstruations- störungen		Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Ödem	Pyrexie	

*siehe Abschnitt 4.4.

FO 4.9 Überdosierung

Bei versehentlicher Überdosierung sollten 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.

FF 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

F1 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 LOZANOC 50 mg ein AUC/MIC-Verhältnis erzielt, das über 25 betragen sollte, um eine optimale Wirksamkeit sowohl im Nicht-Nüchtern- als im Nüchtern-Zustand für die Organismen relevant für das Behandlung der angegebenen oberflächlichen und systemischen Mykosen (siehe Abschnitt 4.1). Daher kann LOZANOC als therapeutische Alternative zum Innovator Produkt bei der Behandlung dieser Indikationen angesehen werden.

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 unter Zugehörigen 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)

Mithilfe von EUCAST-Methoden wurden bislang noch keine Grenzwerte für Itraconazol bei Pilzinfektionen festgelegt.

Unter Anwendung von CLSI-Methoden wurden ausschließlich Grenzwerte für Itraconazol bei oberflächlichen mykotischen Infektionen durch Candida-Spezies festgelegt. Die CLSI-Grenzwerte betragen: empfindlich $\leq 0,125$ mg/l und resistent > 1 mg/l.

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:
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (ehem. <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporium</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium mameffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte:
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Inhärent resistente Organismen:
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Diese Organismen können bei Patienten nach Rückkehr von Fernreisen außerhalb Europas angetroffen werden.

² Es gibt Berichte über Itraconazol-resistente *Aspergillus fumigatus* Stämme.

³ Natürliche, intermediäre Empfindlichkeit.

F2 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Arzneimittels in unveränderter Form werden innerhalb von 2 bis 6 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht.

In einer klinischen Studie, in der Einfachdosen von LOZANOC 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 LOZANOC 50 mg Formulierung 181 %. In dieser Studie betrug die F_{rel} für die LOZANOC 50 mg Hartkapsel-Formulierung im Nüchtern- vs. Nicht-Nüchtern-Zustand 124 %, wohingegen die F_{rel} bei der herkömmlichen 100 mg Hartkapsel-Formulierung 156 % betrug.

In einer replizierten klinischen Studie, in der zwei Einfachdosen LOZANOC 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 LOZANOC 50 mg-Formulierung erheblich geringer als bei der herkömmlichen 100 mg Itraconazol-Formulierung, mit Werten von 27,8 % bzw. 51,2 % für $AUC_{0-tlast}$ und 22,2 % bzw. 47,4 % für AUC_{0-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.

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 CYP 3A4 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 Arzneimittels 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.

Besondere Patientenpopulationen

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

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

F3 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten über Itraconazol deuten nicht auf Anzeichen von Genotoxizität, 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.

FR 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

F7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Hartkapsel: Gelatine, Brillantblau FCF (E133) und Titandioxid (E171).

Schwarze Druckfarbe: Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172))

FS 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

FT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Flaschen: 3 Jahre
OPA/Al/PVC 25/45/60//Al-Blisterpackung: 3 Jahre
PVC/PE/PVdC 250/30/90//Al-Blisterpackung: 2 Jahre

FX 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 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

FY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminiumblister- und Triplex-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.

F4 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

FZ 7. INHABER DER ZULASSUNG

ISDIN, SA
Provençals, 33
08019 Barcelona
Spanien

F5 8. ZULASSUNGSNUMMER

83943.00.00

F6 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16/08/2013
(siehe Unterschrift)

F10 10. STAND DER INFORMATION

...

F11 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig