



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Triazole, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 21. Januar 2016

Inhalt

| | | |
|-----------|--|----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 2 |
| B. | Bewertungsverfahren..... | 3 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 4 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 6 |
| 1.1 | Schriftliches Stellungnahmeverfahren | 6 |
| 1.2 | Mündliche Anhörung (entfällt)..... | 35 |
| 2. | Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen | 36 |
| 2.1 | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 36 |
| 2.2 | Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung | 36 |
| 3. | Auswertung der Stellungnahmen..... | 37 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird eingefügt

B. Bewertungsverfahren

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. denselben 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.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Triazole, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

| 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) | Ubiestraße 71 - 73 | 53173 Bonn |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI) | EurimPark 8 | 83416 Saaldorf-Surheim |
| 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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BANz AT 08.09.2015 B2).



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. August 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. August 2015 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
- Triazole, Gruppe 1, in Stufe 2

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 4. September 2015 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Andernfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

6. Oktober 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (2015-03)

Datum:
4. September 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2015-03

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Triazole, Gruppe 1, in Stufe 2

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

6. Oktober 2015

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 HS. 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents bei der Geschäftsstelle einzureichen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

I. In Anlage IX 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: | Filmdoubletten, 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.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 11. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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: | <table><thead><tr><th>Wirkstoff</th><th>Vergleichsgröße</th></tr></thead><tbody><tr><td>Fluconazol</td><td>1367</td></tr><tr><td>Itraconazol</td><td>2383</td></tr></tbody></table> | Wirkstoff | Vergleichsgröße | Fluconazol | 1367 | Itraconazol | 2383 |
| 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 beigefügt.

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) | Ubirerstraße 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.

- 2 -

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 Auswurfaktion.

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 Methylethylergometrin (Methylethylergonovin).
- 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 Antikoagulantien, 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 Atrovastatin.
- bestimmte Glucokortikoide wie Budesonid, Dexamethason und Methylprednisolon.
- Digoxin
- Andere: Carbamazepin, Cilostazol, Buspiron, Disopyramid, Alfentanil, Alprazolam, Brotizolam, Midazolam i.v., Rifabulin, 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 | | Kopf- schmerzen, 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* Lungenödem |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | |
| Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts | Abdominale Schmerzen Übelkeit | Erbrechen, Diarrhoe, 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 | Harninkontinenz |
| 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>Microsporum</i> spp. |
| <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹ |
| <i>Penicillium mamefferi</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-t}-last 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 Teratogenität 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

Kapseleinhalt: 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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|------|
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

| <i>Muster</i> | Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|---------------|-----|-----------------|--|
| | 1. | AU: | (Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon) |
| | | TI: | (Titel) |
| | | SO: | (Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr) |

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

| | Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|---|-----|-----------------|---|
| <i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i> | 1 | AU: | National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation |
| | | TI: | Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure |
| | | SO: | Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/ |
| <i>Beispiel für Buchkapitel</i> | 2 | AU: | Druml W |
| | | TI: | Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie |
| | | SO: | Berlin: Springer. 2003. S. 521-38 |
| <i>Beispiel für Buch</i> | 3 | AU: | Stein J; Jauch KW (Eds) |
| | | TI: | Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie |
| | | SO: | Berlin: Springer. 2003 |
| <i>Beispiel für Internetdokument</i> | 4 | AU: | National Kidney Foundation |
| | | TI: | Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up |
| | | SO: | http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html |
| <i>Beispiel für HTA-Dokument</i> | 5 | AU: | Cummins C; Marshall T; Burls A |
| | | TI: | Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients |
| | | SO: | Birmingham: WMHTAC.2000 |

1.2 Mündliche Anhörung (entfällt)

Eine mündliche Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 SGB V wurde nicht durchgeführt, da von der Firma ISDIN eine zustimmende Stellungnahme eingegangen ist, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt, und die Roche Pharma AG nicht zu den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern gehört. Sie vertreibt kein Arzneimittel mit einem von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoff. Ein generelles Stellungnahmerecht aller pharmazeutischen Unternehmer unabhängig von deren konkreter Betroffenheit durch die beabsichtigte Regelung ist nach § 35 Abs. 2 SGB V nicht vorgesehen. Daher fehlt es an der für die Durchführung einer mündlichen Anhörung erforderlichen Berechtigung iSd § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V, zu dem vorliegenden Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|-----------------|---------------|
| ISDIN GmbH | 29.09.2015 |
| Roche Pharma AG | 06.10.2015 |

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

entfällt

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand:

ISDIN

[...] Durch eine spezielle Technologie bei der Herstellung wird eine verbesserte Löslichkeit und somit eine bessere Bioverfügbarkeit von Itraconazol erreicht, so dass eine Hartkapsel Lozanoc® 50 mg therapeutisch äquivalent mit den derzeit im Markt verfügbaren Hartkapseln mit 100 mg Itraconazol ist.

ISDIN begrüßt daher ausdrücklich, dass der Unterausschuss Arzneimittel der Besonderheit von Lozanoc® 50 mg Hartkapseln im Rahmen der Vergleichsgrößenbestimmung Rechnung tragen will. Dem vorgeschlagenen Vorgehen stimmen wir deshalb uneingeschränkt zu.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

2. Einwand:

Roche

[...] Bei der praktizierten, rein rechnerischen Ermittlung des Festbetrags (FB) ergibt sich (wie z.B. in der Lauertaxe vom 1.10.15 ersichtlich) für diese neue Itraconazol-Handelsform durch ihre halbe Gesamtwirkstärke ein niedrigerer FB als bei den gleich wirksamen, aber doppelten Gesamtwirkstärken der herkömmlichen Handelsformen.

Soll auch hier durch eine künstliche Verdopplung der Wirkstärke eingegriffen werden?

Entsprechend § 35, Abs. 1, Satz 2, sind bei der Gruppenbildung unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind.

Im vorliegenden Fall führt eine veränderte Formulierung bei der neuen 50mg-Hartkapsel zu einer ähnlich hohen Bioverfügbarkeit wie bei den bisher verfügbaren doppelten Wirkstärken, d.h. zu einer wesentlich höheren Bioverfügbarkeit pro Milligramm. Diese eindeutig unterschiedliche Bioverfügbarkeit hat zur Folge, dass die verabreichte Wirkstoffmenge im Vergleich zu den herkömmlichen Handelsformen halbiert werden kann.

Da diese Halbierung der Dosierung als „für die Therapie bedeutsam“ gewertet werden kann, sollte die Eingruppierung überdacht und doch noch eine Ausgruppierung dieser neuen Handelsform in Erwägung gezogen werden.

Dies auch vor dem Hintergrund, dass bereits separierte FB-Gruppen gebildet wurden, die die entsprechenden Eigenheiten der enthaltenen Wirkstoffe abbilden:

z.B. Dexamethason, Gr. 1, normal freisetzend, niedrigdosiert (≤ 2 mg)

Dexamethason, Gr. 2, normal freisetzend, hochdosiert (≥ 4 mg)

Prednisolon, Gr. 1, normal freisetzend, niedrigdosiert (≤ 20 mg)

Prednisolon, Gr. 2, normal freisetzend, hochdosiert (≥ 50 mg)

Die für die Vergleichsgrößenberechnung vorgeschlagene Multiplikation der Wirkstärke der neuen Handelsform mit der Zahl 2, damit die Gesamtwirkstärke ebenbürtig zu den gleichwirksamen, bisher in die Vergleichsgrößenberechnung eingeflossenen Gesamtwirkstärken ist, ist sehr kritisch zu sehen.

Denn wenn jetzt - mit dem Argument der Wirksamkeit – die Beeinflussung der für die Vergleichsgrößenberechnung verwendeten (Gesamt-)Wirkstärken erlaubt wird, wird Manipulationen an dieser Stelle Tür und Tor geöffnet.

Unabhängig vom vorliegenden Fall ist die besprochene FB-Gruppe wieder ein gutes Beispiel dafür, dass die FB-Berechnung mit Wirkstärkenvergleichsgrößen (WVG) mit nur 1 Nachkommastelle zu Verzerrungen führen kann. In diesem Fall bekommen z.B. Packungen mit 1.400 und 1.500 mg Gesamtwirkstärke denselben Festbetrag, weil ihre WVGs (0,58 und 0,63) beide auf 0,6 gerundet werden.

Bewertung:

Es liegen keine Gründe vor, die eine Ausgruppierung aus der vorliegenden Festbetragsgruppe rechtfertigen würden. Voraussetzung für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 ist, dass es sich um pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe handelt. In diesem Fall liegt derselbe Wirkstoff vor. Auch sind die Anwendungsgebiete vergleichbar. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit aufgrund der verbesserten Löslichkeit von LOZANOC® 50 mg, aufgrund derer nur die Hälfte der Wirkstärke erforderlich ist, stehen der vorgeschlagenen Festbetragsgruppenbildung daher nicht entgegen. Nach dem Public Assessment Report der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) sind LOZANOC® 50 mg Kapseln und das Referenzpräparat Sporanox zwar nicht bioäquivalent, aber LOZANOC® stellt eine therapeutische Alternative zu Sporanox dar¹. Insofern handelt es sich mit Blick auf die Wirksamkeit um vergleichbare Arzneimittel.

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 in der vorgeschlagenen Weise Rechnung zu tragen. Der Fachinformation von LOZANOC® 50 mg ist zu entnehmen, dass „eine 50 mg-Hartkapsel LOZANOC® einer 100 mg-Hartkapsel der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln entspricht. Die empfohlene Dosis für LOZANOC® entspricht deshalb der Hälfte der empfohlenen Dosis der herkömmlichen Itraconazol-Hartkapseln“.

Unter diesen Umständen wird die Vergleichsgröße im vorliegenden Fall ihrem Zweck gerecht, die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel untereinander vergleichbar zu machen. Auswirkungen auf das Vorgehen des G-BA in Bezug auf andere Festbetragsgruppen, ergeben sich hieraus nicht. Der G-BA wird etwaigen Anpassungsbedarf im jeweiligen Einzelfall unter Berücksichtigung der jeweiligen Sachverhaltskonstellation prüfen und hierzu ggf. gesondert ein Stellungnahmeverfahren durchführen.

Die Wirkstärkenvergleichsgröße wird grundsätzlich kaufmännisch gerundet und mit einer Nachkommastelle festgelegt. Die für die anschließend im Rahmen der Festbetragsermittlung erforderliche Genauigkeit ist damit gewährleistet. Abweichungen können sich ergeben, wenn erheblich unterschiedliche Wirkstärken eines Wirkstoffes durch die Rundungen dieselbe wvg erhalten. Dies ist hier nicht der Fall.

¹ MHRA. Public Assessment Report, Decentralised Procedure, LOZANOC 50 MG HARD CAPSULES (Itraconazol). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con249676.pdf> (letzter Zugriff 21.10.2015)