

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itraconazolo Teva 100 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:

*principio attivo*: itraconazolo 100 mg.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Itraconazolo Teva è indicato per le seguenti infezioni micotiche:

*Micosi superficiali*: candidosi vulvovaginale, pityriasis versicolor, dermatofitosi, candidosi orale e cheratite fungina. Onicomicosi sostenute da dermatofiti e/o lieviti.

*Micosi sistemiche*: aspergillosi e candidosi, criptococcosi (compresa la meningite criptococcica): in pazienti immunocompromessi con criptococcosi e in tutti i pazienti con criptococcosi del sistema nervoso centrale, Itraconazolo Teva è indicato solo quando il trattamento di prima linea è considerato inappropriato o si è dimostrato inefficace; istoplasmosi, sporotricosi (compresa la sporotricosi linfocutanea/cutanea), paracoccidioidomicosi, blastomicosi e altre rare micosi sistemiche.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Al fine di assicurare un assorbimento ottimale, è essenziale assumere il farmaco immediatamente dopo uno dei pasti principali.

La capsula non deve essere aperta e deve essere deglutita intera.

#### *Terapia delle infezioni micotiche superficiali*

<i>Indicazione</i>	<i>Dose</i>	<i>Durata</i>
Pityriasis versicolor	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Dermatomicosi	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Il trattamento delle aree particolarmente cheratinizzate, come nelle forme plantari di tinea pedis e palmari di tinea manus, richiede una posologia di 200 mg 2 volte al giorno per 7 giorni.		
Onicomicosi	1 ciclo = 200 mg 2 volte al giorno per una settimana	2 cicli per le infezioni ungueali delle mani, 3 cicli per quelle dei piedi. Ogni ciclo deve essere seguito da 3 settimane di non trattamento
Candidosi	200 mg 1 volta al	3 giorni

vulvovaginale	giorno oppure 200 mg 2 volte al giorno	1 giorno
Candidosi orale	100 mg 1 volta al giorno	15 giorni
Nei pazienti immunodepressi la biodisponibilità orale del farmaco può risultare diminuita. In tali casi pertanto la dose può essere raddoppiata.		
Cheratite fungina	200 mg 1 volta al giorno	21 giorni

Poiché l'eliminazione del farmaco dalla pelle è più lenta di quella plasmatica, gli effetti clinici e antimicotici ottimali sono raggiunti 2 - 4 settimane dopo la fine del ciclo di trattamento. Nelle onicomicosi la risposta clinica si evidenzia con la ricrescita delle unghie, da 6 a 9 mesi dopo il termine dei trattamenti.

### **Terapia delle infezioni micotiche sistemiche**

Gli schemi di trattamento raccomandati variano a seconda dell'infezione trattata.

<i>Indicazione</i>	<i>Dose</i>	<i>Durata media<sup>1</sup></i>	<i>osservazioni</i>
Aspergillosi	200 mg 1 volta al giorno	2 - 5 mesi	200 mg b.i.d. nel caso di infezioni invasive o disseminate
Candidosi	100 - 200 mg 1 volta al giorno	3 settimane - 7 mesi	
Criptococcosi non meningea	200 mg 1 volta al giorno	2 mesi – 1 anno	Terapia di mantenimento: Vedere paragrafo 4.4.
Meningite criptococcica	200 mg 2 volte al giorno		
Istoplasmosi	da 200 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	8 mesi	
Sporotricosi linfocutanea e cutanea	100 mg o 200 mg 1 volta al giorno (per le lesioni localizzate) o 200 mg 2 volte al giorno (per le lesioni estese)	Da 3 mesi a 6 mesi	
Paracoccidioomicosi	100 mg 1 volta al giorno	6 mesi	
Cromomicosi	100 - 200 mg 1 volta al giorno	6 mesi	
Blastomicosi	da 100 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	6 mesi	

<sup>1</sup> La durata del trattamento deve essere regolata in base alla risposta clinica.

### *Popolazione pediatrica*

I dati clinici sull'impiego di itraconazolo soluzione orale nei pazienti pediatrici sono limitati; pertanto l'uso in età pediatrica non è consigliato salvo che il beneficio potenziale superi il rischio potenziale (vedere paragrafo 4.4).

**Profilassi delle infezioni fungine:** non sono disponibili dati sull'efficacia del prodotto nei bambini neutropenici. Esiste un'esperienza limitata sulla sicurezza del prodotto con 5 mg/kg al giorno somministrati in due dosi (vedere paragrafo 4.8).

### 4.3 Controindicazioni

Itraconazolo Teva è controindicato nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il farmaco è controindicato in gravidanza accertata o presunta, ad eccezione di situazioni che rappresentano un pericolo per la vita (vedere paragrafo 4.6).

Tutte le donne in età fertile, pertanto, devono mettere in atto adeguate misure contraccettive durante il trattamento con Itraconazolo Teva e mantenerle fino al mestruo successivo alla fine del periodo di trattamento.

La co-somministrazione di alcuni substrati del CYP3A4 con Itraconazolo Teva è controindicata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Questi includono:

<b>Analgesici; anestetici</b>		
Alcaloidi dell'ergot (es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)		
<b>Antibatterici per uso sistemico, antimicotici, antimicotici per uso sistemico</b>		
Isavuconazolo		
<b>Antielmintici; antiprotozoari</b>		
Alofantrina		
<b>Antistaminici per uso sistemico</b>		
Astemizolo	Mizolastina	Terfenadina
<b>Agenti antineoplastici</b>		
Irinotecan		
<b>Agenti antitrombotici</b>		
Dabigatran	Ticagrelor	
<b>Antivirali per uso sistemico</b>		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o senza Dasabuvir)		
<b>Sistema cardiovascolare (Agenti sul Sistema Renina-Angiotensina, antipertensivi, agenti beta-bloccanti, bloccanti i canali del calcio, terapia cardiaca, diuretici)</b>		
Aliskiren	Dronedarone	Nisoldipina
Bepridil	Eplerenone	Chinidina
Disopiramide	Ivabradina	Ranolazina
Dofetilide	Lercanidipina	Sildenafil (ipertensione polmonare)

<b>Farmaci gastrointestinali, inclusi antidiarroici, agenti antinfiammatori/antinfettivi intestinali; antiemetici e antinausea; farmaci per la costipazione; farmaci per i disturbi gastrointestinali funzionali</b>		
Cisapride	Domperidone	Naloxegolo
<b>Agenti che modificano i lipidi</b>		
Lovastatina	Lomitapide	Simvastatina
<b>Psicoanalettici, psicolettici (es. antipsicotici, ansiolitici ed ipnotici)</b>		
Lurasidone	Pimozide	Sertindolo
Midazolam (orale)	Quetiapina	Triazolam
<b>Urologici</b>		
Avanafil	Darifenacina	Solifenacina (in pazienti con insufficienza renale grave o insufficienza epatica da moderata a grave)
Dapoxetina	Fesoterodina (in pazienti con insufficienza renale o epatica moderata o grave)	Vardenafil (in pazienti di età superiore ai 75 anni).
<b>Medicinali vari ed altre sostanze</b>		
Colchicina (in pazienti con insufficienza renale o epatica)	Eliglustat (in pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 (PM), metabolizzatori intermedi (IM) del CYP2D6 o metabolizzatori estensivi (EM) che assumono un inibitore del CYP2D6 forte o moderato)	

L'aumento della concentrazione plasmatica di questi medicinali, causata dalla co-somministrazione con itraconazolo, può aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici sia gli eventi avversi al punto che potrebbero verificarsi situazioni potenzialmente gravi. Ad esempio, l'aumento della concentrazione plasmatica di alcuni di questi medicinali può portare ad un prolungamento del QT ed a tachiaritmie ventricolari incluso qualche caso di torsione di punta, un'aritmia potenzialmente fatale (esempi specifici sono elencati al paragrafo 4.5).

Itraconazolo Teva non deve essere somministrato a pazienti con evidenza di disfunzione ventricolare, per esempio pazienti che hanno o hanno avuto insufficienza cardiaca congestizia, ad eccezione dei casi in cui vi è la necessità di trattare infezioni potenzialmente pericolose per la vita o altre gravi infezioni (vedere paragrafo 4.4.).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### **Effetti cardiaci**

- In uno studio su volontario sano con itraconazolo e.v. è stata osservata una transitoria riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra; l'evento si è risolto prima dell'infusione successiva. Il significato clinico di questo evento per quanto riguarda la formulazione orale è sconosciuto.
- Itraconazolo ha mostrato di avere un effetto inotropo negativo e l'itraconazolo è stato associato a episodi di insufficienza cardiaca congestizia. Casi di insufficienza cardiaca sono stati riportati più frequentemente fra i pazienti che avevano assunto una dose giornaliera totale di 400 mg rispetto ai pazienti che avevano assunto dosi

giornaliere totali inferiori; ciò suggerisce che il rischio di insufficienza cardiaca può aumentare con l'aumentare della dose giornaliera totale di itraconazolo.

Itraconazolo Teva non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o con storia di insufficienza cardiaca congestizia a meno che il beneficio atteso non sia chiaramente superiore al rischio. La valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio deve prendere in considerazione fattori come la gravità della condizione, il regime posologico (per esempio la dose giornaliera totale) ed i fattori di rischio individuali per insufficienza cardiaca congestizia. Questi fattori di rischio comprendono patologie cardiache, come la patologia ischemica e valvolare; patologia polmonare significativa come la malattia polmonare cronica ostruttiva; insufficienza renale e altri disordini edematosi. Questi pazienti devono essere informati riguardo ai segni e ai sintomi della insufficienza cardiaca congestizia, trattati con attenzione e monitorati durante il trattamento per quanto riguarda segni e sintomi della insufficienza cardiaca congestizia. Se questi segni o sintomi dovessero apparire durante il trattamento Itraconazolo Teva deve essere sospeso.

- I calcio antagonisti possono avere effetti inotropi negativi che possono aggiungersi a quelli dell'itraconazolo; l'itraconazolo può inibire il metabolismo dei calcio antagonisti. Pertanto, è necessario usare prudenza nella co-somministrazione di itraconazolo e calcio antagonisti per un aumentato rischio di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.5).

#### Possibili interazioni

- La co-somministrazione di itraconazolo con specifici medicinali può comportare modifiche nell'efficacia di itraconazolo e/o del medicinale somministrato contemporaneamente, pericolo di vita e/o morte improvvisa. I medicinali controindicati, non raccomandati o raccomandati per l'uso con cautela in associazione ad itraconazolo sono elencati ai paragrafi 4.3 e 4.5.
- L'itraconazolo non deve essere utilizzato nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con induttori dell'enzima CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni)). L'uso di itraconazolo con questi farmaci può portare a livelli plasmatici sub-terapeutici di itraconazolo e quindi al fallimento della terapia.

#### Ridotta acidità gastrica

- L'assorbimento del farmaco è ridotto se l'acidità gastrica diminuisce. I farmaci antiacidi (p.e. idrossido di alluminio) devono essere somministrati almeno due ore dopo l'assunzione di Itraconazolo Teva. Nei pazienti con acloridria, come alcuni pazienti con AIDS o pazienti in trattamento con farmaci antisecretori (p.e. H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica) è consigliabile somministrare Itraconazolo Teva con una bevanda acida (come una cola non dietetica). L'attività antimicotica deve essere monitorata e la dose di itraconazolo aumentata, se ritenuto necessario (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica

- I dati clinici sull'uso pediatrico del farmaco sono limitati; pertanto l'impiego in tal senso deve essere destinato solo a quei bambini in cui il beneficio atteso superi il rischio potenziale.

#### Effetti epatici

- Con l'utilizzo di itraconazolo si sono verificati casi molto rari di grave epatotossicità inclusi alcuni casi fatali di insufficienza epatica acuta. La maggior parte di questi casi ha coinvolto pazienti che avevano una pre-esistente epatopatia, che erano stati trattati per indicazioni sistemiche, che avevano altre condizioni mediche significative e/o stavano assumendo altri farmaci epatotossici. Alcuni pazienti non avevano evidenti fattori di rischio per patologie epatiche. Alcuni di questi casi si sono osservati nel primo mese di trattamento, inclusi alcuni casi osservati durante la prima settimana. Nei pazienti in trattamento con Itraconazolo Teva deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità epatica. I pazienti devono essere istruiti a segnalare prontamente al proprio medico segni e sintomi indicativi di epatite quali appetito ridotto, nausea, vomito, stanchezza, dolore addominale o cromaturia. In questi pazienti il trattamento deve essere immediatamente interrotto e deve essere fatto un controllo della funzionalità epatica. Nei pazienti con livelli elevati o anormali degli enzimi

epatici o con patologia attiva del fegato o che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri medicinali, il trattamento con Itraconazolo Teva è fortemente sconsigliato a meno che non ci sia una grave situazione o un pericolo di vita e il beneficio atteso superi i rischi. Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica nei pazienti con preesistenti anomalie epatiche o in coloro che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri medicinali (vedere paragrafo 5.2).

#### Insufficienza epatica

- Sono disponibili dati limitati sull'uso orale di itraconazolo nei pazienti con insufficienza epatica. Deve essere prestata cautela quando il medicinale viene somministrato in questa popolazione di pazienti.  
Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con funzionalità epatica compromessa quando assumono itraconazolo. Si raccomanda di tenere in considerazione l'emivita di eliminazione prolungata osservata in uno studio clinico con itraconazolo capsule a dose orale singola nei pazienti cirrotici, anche quando si decide di iniziare una terapia con altri medicinali metabolizzati da CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2).

#### Insufficienza renale

- Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con insufficienza renale. La biodisponibilità orale dell'itraconazolo può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Bisogna somministrare con cautela il farmaco in questi pazienti, monitorarne i livelli plasmatici e, ove necessario, correggere il dosaggio.

#### Uso nei pazienti anziani

- I dati clinici sull'uso di itraconazolo capsule nei pazienti anziani sono limitati. Itraconazolo Teva non deve essere utilizzato in questi pazienti a meno che il beneficio atteso non superi il rischio potenziale.  
In generale si raccomanda che la scelta della dose per un paziente anziano debba tenere in considerazione la maggiore frequenza di diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza concomitante di patologie o altre terapie farmacologiche.

#### Perdita dell'udito

- È stata riportata perdita transitoria o permanente dell'udito in pazienti trattati con itraconazolo. Molte di queste segnalazioni hanno riportato la somministrazione contemporanea di chinidina che è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).  
Solitamente la perdita dell'udito si risolve con la sospensione del trattamento ma in alcuni pazienti tale perdita può essere permanente.

#### Pazienti immunocompromessi

- In alcuni pazienti immunocompromessi (per esempio pazienti affetti da neutropenia o AIDS o pazienti sottoposti ad un trapianto d'organo), la biodisponibilità orale di Itraconazolo Teva può risultare diminuita.

#### Pazienti con micosi sistemiche ad immediato pericolo di vita

- A causa delle sue caratteristiche farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2) l'Itraconazolo Teva capsule non è raccomandato come terapia antimicotica iniziale in pazienti ad immediato pericolo di vita.

#### Pazienti con AIDS

- Per pazienti affetti da AIDS, già trattati per un'infezione sistemica come sporotricosi, blastomicosi, istoplasmosi o criptococchi (meningea e non-meningea) e che sono considerati a rischio di ricaduta, il medico curante deve valutare l'opportunità di una terapia di mantenimento.

#### Fibrosi cistica

- Nei pazienti affetti da fibrosi cistica, la variabilità dei livelli terapeutici di itraconazolo è stata osservata con un dosaggio allo steady state di itraconazolo soluzione orale di 2,5 mg/kg due volte al giorno. Le concentrazioni allo steady state > 250 ng/mL sono state raggiunte all'incirca nel 50% dei soggetti con età superiore ai 16 anni, ma in nessuno dei pazienti con età inferiore ai 16 anni. Se un paziente affetto da fibrosi cistica non ha risposto a Itraconazolo Teva, bisogna prendere in considerazione il passaggio ad una terapia alternativa.

#### Neuropatia

- L'eventuale insorgenza di una neuropatia, correlata all'assunzione del farmaco, deve indurre la sospensione del trattamento.

#### Ipersensibilità crociata

- Sono disponibili informazioni limitate sull'ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri antimicotici azolici. È necessario valutare l'opportunità di trattare con Itraconazolo Teva capsule pazienti che abbiano dimostrato ipersensibilità nei confronti di altri azoli.

#### Resistenza crociata

- Nelle candidosi sistemiche, se si sospettano ceppi di *Candida spp*, resistenti a fluconazolo non è detto che questi siano resistenti anche ad itraconazolo. In ogni caso la loro sensibilità deve essere testata prima dell'inizio della terapia con itraconazolo.

Il medicinale contiene saccarosio: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'itraconazolo è metabolizzato principalmente dal citocromo CYP3A4.

L'itraconazolo è inoltre un potente inibitore del CYP3A4 e un inibitore della glicoproteina-P e un inibitore della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP).

Altre sostanze che condividono la stessa via metabolica o che modificano l'attività del CYP3A4 possono influenzare la farmacocinetica di itraconazolo. L'itraconazolo può modificare la farmacocinetica di altre sostanze che condividono questa via metabolica o le vie di trasporto delle proteine..

Esempi di medicinali che possono avere un impatto sulla concentrazione plasmatica dell'itraconazolo sono presentati per classe di farmaco nella **Tabella 1** riportata di seguito. Esempi di medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere influenzata dall'itraconazolo, sono presentati nella **Tabella 2** riportata di seguito.

A causa del numero di interazioni, non sono incluse le modifiche potenziali nella sicurezza o nell'efficacia dei farmaci che interagiscono. Fare riferimento alle informazioni di prescrizione del farmaco che interagisce per maggiori informazioni.

Le interazioni descritte in queste tabelle sono classificate come controindicate, non raccomandate o da usare con cautela con itraconazolo tenendo conto dell'entità dell'aumento della concentrazione e del profilo di sicurezza del medicinale interagente (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4 per ulteriori informazioni).

La potenziale interazione dei medicinali elencati è stata valutata sulla base di studi di farmacocinetica sull'uomo con itraconazolo, e/o studi di farmacocinetica sull'uomo con altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo) e/o dati in vitro:

- “Controindicato”: in nessun caso il medicinale deve essere co-somministrato con itraconazolo e per le due settimane successive all'interruzione del trattamento con itraconazolo.
- “Non raccomandato”: l'uso del medicinale deve essere evitato durante e per due settimane dopo l'interruzione del trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi potenzialmente aumentati degli effetti indesiderati. Se non si può evitare la co-somministrazione, si raccomanda un monitoraggio clinico dei segni o sintomi di aumento o

prolungamento degli effetti terapeutici o indesiderati del medicinale co-somministrato e, se necessario, di ridurre la dose o interrompere il trattamento. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica del medicinale co-somministrato.

- “Usare con cautela”: si raccomanda un attento monitoraggio quando il medicinale è co-somministrato con itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o indesiderati del medicinale interagente e, se necessario, di ridurre la dose. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica del medicinale co-somministrato.

Le interazioni elencate in queste tabelle sono state caratterizzate in studi condotti con le dosi raccomandate di itraconazolo. Tuttavia, l'entità dell'interazione può dipendere dalla dose di itraconazolo somministrata. Può manifestarsi un'interazione più forte a una dose superiore o con un intervallo di somministrazione più breve. L'estrapolazione di questi risultati con altri scenari di somministrazione o altri farmaci deve essere effettuata con cautela.

Al termine del trattamento, le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo diminuiscono a una concentrazione quasi non rilevabile entro 7-14 giorni, a seconda della dose e della durata del trattamento. Nei pazienti con cirrosi epatica o nei soggetti che ricevono inibitori di CYP3A4, la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche può essere ancora più graduale. Ciò è particolarmente importante quando si inizia la terapia con farmaci il cui metabolismo è interessato da itraconazolo (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1 Esempi di medicinali che possono influire sulla concentrazione plasmatica dell'itraconazolo, presentati per classe farmacologica

<b>Prodotto medicinale (dose singola per via orale [PO] salvo se diversamente indicato) nella classe</b>	<b>Effetto atteso/potenziale sui livelli dell'itraconazolo (↑ = aumento; ↔ = nessun cambiamento; ↓ = diminuzione)</b>	<b>Commento clinico (vedere sopra per ulteriori informazioni e vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4)</b>
<b>Antibatterici per uso sistemico; antimicobatterici</b>		
Isoniazide	Anche se non studiato direttamente, è probabile che isoniazide diminuisca le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato
Rifampicina PO 600 mg OD	Itraconazolo, AUC ↓	Non raccomandato
Rifabutina PO 300 mg OD	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Non raccomandato
Ciprofloxacina PO 500 mg BID	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Usare con cautela
Eritromicina 1 g	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Usare con cautela
Claritromicina PO 500 mg BID	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Usare con cautela
<b>Antiepilettici</b>		
Carbamazepina, fenobarbital	Anche se non studiati direttamente, questi medicinali possono diminuire le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato
Fenitoina PO 300 mg OD	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↓ 83%, AUC ↓ 93% Idrossi-itraconazolo, C <sub>max</sub> ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Non raccomandato



<b>Agenti antineoplastici</b>		
Idelalisib	Anche se non studiato direttamente, idelalisib può aumentare le concentrazioni di itraconazolo.	Usare con cautela
<b>Antivirali per uso sistemico</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o senza dasabuvir)	Anche se non studiati direttamente, si prevede che questi medicinali aumentino le concentrazioni di itraconazolo.	Controindicato
Efavirenz 600 mg	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↓ 37%, AUC ↓ 39%; Idrossi-itraconazolo, C <sub>max</sub> ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Non raccomandato
Nevirapina PO 200 mg OD	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Non raccomandato
Cobicistat, Darunavir (potenziato), Elvitegravir (potenziato con ritonavir), Fosamprenavir (potenziato con ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (potenziato con ritonavir)	Anche se non studiati direttamente, si prevede che questi medicinali aumentino le concentrazioni di itraconazolo.	Usare con cautela
Indinavir PO 800 mg TID	Concentrazione di itraconazolo ↑	Usare con cautela
<b>Calcio-antagonisti</b>		
Diltiazem	Anche se non studiato direttamente, diltiazem può aumentare la concentrazione di itraconazolo.	Usare con cautela
<b>Medicinali per disturbi correlati all'acidità</b>		
Antiacidi (alluminio, calcio, magnesio o bicarbonato di sodio), Antagonisti del recettore H <sub>2</sub> (ad es. cimetidina, ranitidina), Inibitori della pompa protonica (ad es. lansoprazolo, omeprazolo, rabeprazolo)	Itraconazolo, C <sub>max</sub> ↓, AUC ↓	Usare con cautela
<b>Sistema respiratorio: altri prodotti per il sistema respiratorio</b>		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Concentrazione di itraconazolo ↓	Non raccomandato
<b>Varie</b>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Anche se non studiata direttamente, l'erba di San Giovanni può diminuire le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato

Tabella 2 Esempi di medicinali la cui concentrazione plasmatica può subire l'impatto dell'itraconazolo, presentati per classi di farmaci

<b>Prodotto medicinale (dose singola per via orale [PO] salvo se diversamente indicato) nella classe</b>	<b>Effetto atteso/potenziale sui livelli dei medicinali(↑ = aumento; ↔ = nessun cambiamento; ↓ = diminuzione)</b>	<b>Commento clinico (vedere sopra per ulteriori informazioni e vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4)</b>
<b>Analgesici, anestetici</b>		
Alcaloidi dell'ergot (ad es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Eletriptan, fentanil	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Alfentanil, buprenorfina (e.v. e sublinguale), cannabinoidi, metadone, sufentanil	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Oxicodone PO 10 mg	Oxicodone PO: C <sub>max</sub> ↑ 45%, AUC ↑ 2,4 volte	Usare con cautela
Oxicodone e.v. 0,1 mg/kg	Oxicodone e.v.: AUC ↑ 51%	Usare con cautela
<b>Antibatterici per uso sistemico, antimicobatterici, antimicotici per uso sistemico</b>		
Isavuconazolo	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di isavuconazolo.	Controindicato
Bedaquilina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di bedaquilina.	Non raccomandato
Rifabutina PO 300 mg OD	Concentrazione di rifabutina ↑ (portata non nota)	Non raccomandato
Claritromicina PO 500 mg BID	Concentrazione di claritromicina ↑	Usare con cautela
Delamanid	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di delamanid.	Usare con cautela
<b>Antiepilettici</b>		
Carbamazepina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di carbamazepina.	Non raccomandato
<b>Agenti antinfiammatori ed antireumatici</b>		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam, C <sub>max</sub> ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Usare con cautela
<b>Antelmintici; antiprotozoari</b>		
Alofantrina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di alofantrina.	Controindicato

Artemeter-lumefantrina, praziquantel	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Chinina 300 mg	Chinina, $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 96%	Usare con cautela
<b>Antistaminici per uso sistemico</b>		
Astemizolo, mizolastina, terfenadina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Ebastina 20 mg	Ebastina, $C_{max}$ ↑ 2.5 volte, AUC ↑ 6,2 volte Carabastina, $C_{max}$ ↔, AUC ↑ 3,1 volte	Non raccomandato
Bilastina, rupatadina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
<b>Agenti antineoplastici</b>		
Irinotecan	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di irinotecan e del suo metabolita attivo.	Controindicato
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedina, trastuzumab emtansina, alcaloidi della vinca (ad es. vinflunina, vinorelbina)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali, ad eccezione di cabazitaxel e regorafenib. Non è stata osservata alcuna modifica statisticamente significativa nell'esposizione a cabazitaxel, ma un'elevata variabilità nei risultati. Si prevede che l'AUC di regorafenib diminuisca (secondo la stima della parte attiva)	Non raccomandato
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib, $C_{max}$ ↑ 3,2 volte, AUC ↑ 6,7 volte	Non raccomandato
Olaparib 100 mg	Olaparib, $C_{max}$ ↑ 40%, AUC ↑ 2,7 volte	Non raccomandato
Alitretinoina (orale), bortezomib, brentuximab, vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Busulfano 1 mg/kg Q6h	Busulfano, $C_{max}$ ↑, AUC ↑	Usare con cautela
Gefinitib 250 mg	Gefinitib, 250 mg $C_{max}$ ↑, AUC ↑ 78%	Usare con cautela
<b>Agenti antitrombotici</b>		

Dabigatran, ticagrelor	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Cilostazolo, coumarinici (ad es. warfarin)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
<b>Antivirali per uso sistemico</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o senza dasabuvir)	Itraconazolo può aumentare le concentrazioni di paritaprevir.	Controindicato
Elbasvir/grazoprevir, simeprevir, tenofovir alefenamide fumarato (TAF), tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Cobicistat, elvitegravir (potenziato con ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Indinavir PO 800 mg TID	Indinavir, $C_{max} \leftrightarrow$ , AUC $\uparrow$	Usare con cautela
<b>Sistema cardiovascolare (agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, antipertensivi, agenti beta-bloccanti, calcio-antagonisti, terapia cardiaca, diuretici)</b>		
Bepidil, disopiramide, dofetilide, dronedarone, eplerenone, ivabradina, lercanidipina, nisoldipina, ranolazina, sildenafil (ipertensione polmonare)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Aliskiren 150 mg	Aliskiren, $C_{max} \uparrow$ 5,8 volte, AUC $\uparrow$ 6,5 volte	Controindicato
Chinidina 100 mg	Chinidina, $C_{max} \uparrow$ 59%, AUC $\uparrow$ 2,4 volte	Controindicato
Felodipina 5 mg	Felodipina, $C_{max} \uparrow$ 7,8 volte, AUC $\uparrow$ 6,3 volte	Non raccomandato
Riociguat, tadalafil (ipertensione polmonare)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Bosentan, diltiazem, guanafacina, altre diidropiridine (ad es. amlodipina, isradipina, nifedipina, nimodipina), verapamil	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di bosentan.	Usare con cautela
Digossina 0,5 mg	Digossina, $C_{max} \uparrow$ 34%, AUC $\uparrow$ 68%	Usare con cautela
Nadololo 30 mg	Nadololo, $C_{max} \uparrow$ 4,7 volte, AUC $\uparrow$ 2,2 volte	Usare con cautela
<b>Corticosteroidi per uso sistemico, farmaci per malattie ostruttive delle vie aeree</b>		

Ciclesonide, salmeterolo	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di salmeterolo e del metabolita attivo del ciclesonide.	Non raccomandato
Budesonide per via inalatoria 1 mg SD	Budesonide per via inalatoria, C <sub>max</sub> ↑ 65%, AUC ↑ 4,2 volte; concentrazione di budesonide (altre formulazioni) ↑	Usare con cautela
Desametasone e.v. 5 mg Desametasone PO 4,5 mg	Desametasone e.v.: C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 3,3 volte Desametasone PO: C <sub>max</sub> ↑ 69%, AUC ↑ 3,7 volte	Usare con cautela
Fluticasone per via inalatoria 1 mg BID	Concentrazione di fluticasone per via inalatoria ↑	Usare con cautela
Metilprednisolone 16 mg	Metilprednisolone PO, C <sub>max</sub> ↑ 92%, AUC ↑ 3,9 volte Metilprednisolone e.v., AUC ↑ 2,6 volte	Usare con cautela
Fluticasone nasale	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di fluticasone somministrato per via nasale.	Usare con cautela
<b>Medicinali usati per il diabete</b>		
Repaglinide 0,25 mg	Repaglinide, C <sub>max</sub> ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Usare con cautela
Saxagliptin	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di saxagliptin.	Usare con cautela
<b>Farmaci gastrointestinali, inclusi antidiarroici, agenti antinfiammatori/anti-infettivi intestinali, antiemetici e antinausea, farmaci per la costipazione, farmaci per i disturbi funzionali gastrointestinali</b>		
Cisapride, naloxegol	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Domperidone 20 mg	Domperidone, C <sub>max</sub> ↑ 2,7 volte, AUC ↑ 3,2 volte	Controindicato
Aprepitant, loperamide, netupitant	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di aprepitant.	Usare con cautela
<b>Immunosoppressori</b>		
Sirolimus (rapamicina)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di sirolimus.	Non raccomandato
Ciclosporina, tacrolimus	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni della ciclosporina.	Usare con cautela

Tacrolimus e.v. 0,03 mg/kg OD	Concentrazioni di tacrolimus e.v. ↑	Usare con cautela
<b>Farmaci regolanti i lipidi</b>		
Lomitapide	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di lomitapide.	Controindicato
Lovastatina 40 mg	Lovastatina, C <sub>max</sub> ↑ 14,5 - >20 volte, AUC ↑ >14,8 - >20 volte Lovastatina acida, C <sub>max</sub> ↑ 11,5-13 volte, AUC ↑ 15,4 - 20 volte	Controindicato
Simvastatina 40 mg	Simvastatina acida, C <sub>max</sub> ↑ 17 volte, AUC ↑ 19 volte	Controindicato
Atorvastatina	Atorvastatina acida, C <sub>max</sub> ↔ a ↑ 2,5 volte, AUC ↑ 40% a 3 volte	Non raccomandato
<b>Psicoanaletici, psicolettici (ad es. antipsicotici, ansiolitici e ipnotici)</b>		
Lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Midazolam (orale) 7,5 mg	Midazolam (orale), C <sub>max</sub> ↑ 2,5 a 3,4 volte, AUC ↑ 6,6 a 10,8 volte	Controindicato
Triazolam 0,25 mg	Triazolam, C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Controindicato
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam, C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 2,8 volte	Usare con cautela
Aripiprazolo 3 mg	Aripiprazolo, C <sub>max</sub> ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Usare con cautela
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam, C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑ 2,6 volte	Usare con cautela
Buspirone 10 mg	Buspirone, C <sub>max</sub> ↑ 13,4 volte, AUC ↑ 19,2 volte	Usare con cautela
Midazolam (e.v.) 7,5 mg	Midazolam (e.v.) 7,5 mg: concentrazione ↑; anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di midazolam dopo la somministrazione oromucosale.	Usare con cautela
Risperidone 2-8 mg/giorno	Concentrazione di risperidone e del metabolita attivo ↑	Usare con cautela
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone, C <sub>max</sub> ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Usare con cautela
Cariprazina, galantamina, aloperidolo, reboxetina, venlafaxina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
<b>Sistema respiratorio: altri prodotti per il sistema respiratorio</b>		
Lumacaftori/ivacaftor PO 200/250 mg BID	Ivacaftor C <sub>max</sub> ↑ 3,6 volte, AUC ↑ 4,3 volte Lumacaftor C <sub>max</sub> ↔, AUC ↔	Non raccomandato

Ivacaftor	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di ivacaftor.	Usare con cautela
<b>Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, altri farmaci ginecologici</b>		
Cabergolina, dienogest, ulipristal	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
<b>Farmaci urologici</b>		
Avanafil, dapoxetina, darifenacina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Fesoterodina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni dei metaboliti attivi, 5-idrossimetil-tolterodina.	Insufficienza renale o epatica da moderata a grave: controindicato. Insufficienza renale o epatica moderata: si deve evitare l'uso concomitante. Insufficienza renale o epatica normale: usare con cautela con una dose massima di fesoterodina di 4 mg.
Solifenacina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di solifenacina.	Insufficienza renale grave: controindicato. Insufficienza epatica moderata o grave: controindicato. Usare con cautela in tutti gli altri pazienti, con una dose massima di solifenacina di 5 mg.
Vardenafil	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di vardenafil.	Controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni; altrimenti non raccomandato.
Alfuzosina, silodosina, tadalafil (disfunzione erettile e iperplasia prostatica benigna), tamsulosina, tolterodina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Dutasteride, imidafenacina, sildenafil (disfunzione erettile)	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela

Ossibutinina 5 mg	Ossibutinina, $C_{max}$ ↑ 2 volte, AUC ↑ 2 volte N-desetil-ossibutinina, $C_{max}$ ↔, AUC ↔ a seguito di somministrazione transdermica: Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di ossibutinina dopo somministrazione transdermica.	Usare con cautela
<b>Farmaci vari e altre sostanze</b>		
Colchicina	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di colchicina.	Controindicato in pazienti con insufficienza renale o epatica. Non raccomandato in altri pazienti.
Eliglustat	Anche se non studiato direttamente, si prevede che itraconazolo aumenti le concentrazioni di eliglustat.	Controindicato in caso di metabolizzatori lenti (PM) di CYP2D6. Controindicato in caso di metabolizzatori intermedi (IM) o metabolizzatori estensivi (EM) di CYP2D6 che assumono un inibitore forte o moderato di CYP2D6. Usare con cautela in presenza di IM ed EM di CYP2D6. In presenza di EM di CYP2D6 con insufficienza epatica lieve, si deve prendere in considerazione una dose di eliglustat di 84 mg/giorno.
Cinacalcet	Anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di cinacalcet.	Usare con cautela

***Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo.***

I medicinali che riducono l'acidità gastrica (es. farmaci neutralizzanti l'acidità come idrossido di alluminio o soppressori della secrezione acida come gli antagonisti del recettore  $H_2$  e gli inibitori della pompa protonica) interferiscono con l'assorbimento di itraconazolo dalle capsule di itraconazolo. Si raccomanda di usare con cautela questi medicinali quando co-somministrati con itraconazolo capsule: Si raccomanda di somministrare itraconazolo con una bevanda acida (come una cola non dietetica) dopo il trattamento concomitante con medicinali che riducono l'acidità gastrica.

Si raccomanda di somministrare i medicinali che neutralizzano l'acido (es. alluminio idrossido) al massimo 1 ora prima o 2 ore dopo aver assunto Itraconazolo Teva.

Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare l'attività antimicotica e aumentare la dose di itraconazolo se ritenuto opportuno.

La co-somministrazione di itraconazolo con potenti induttori enzimatici del CYP3A4 può diminuire la biodisponibilità di itraconazolo e di idrossi-itraconazolo di entità tale da poterne ridurre l'efficacia.

Gli esempi includono:

- Antibatterici: isoniazide, rifabutina (vedere anche *Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo*), rifampicina.
- Anticonvulsivi: carbamazepina (vedere anche *Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo*), fenobarbital, fenitoina.



- Antidepressivi: Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).
- Antivirali: efavirenz, nevirapina.

Pertanto, la somministrazione di potenti induttori di CYP3A4 con itraconazolo non è raccomandata.

Si raccomanda di evitare l'uso di questi medicinali da due settimane prima e durante il trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi di una riduzione potenziale di efficacia di itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare l'attività antimicotica e, se necessario, aumentare la dose di itraconazolo.

#### ***Medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di Itraconazolo***

Potenti inibitori di CYP3A4 possono aumentare la biodisponibilità di itraconazolo.

Gli esempi includono:

- Antibatterici: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina.
- Antivirali: darunavir potenziato con ritonavir, fosamprenavir potenziato con ritonavir, indinavir, ritonavir (vedere anche *Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere potenziata dall'itraconazolo*) e telaprevir.

Si raccomanda di usare con cautela questi medicinali quando co-somministrati con itraconazolo capsule. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti che prendono itraconazolo in concomitanza a potenti inibitori di CYP3A4 per segni o sintomi di aumento o prolungamenti degli effetti farmacologici di itraconazolo e, se necessario, diminuirne la dose. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di itraconazolo.

#### ***Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo***

Itraconazolo e il suo maggior metabolita, idrossi-itraconazolo, possono inibire il metabolismo dei medicinali metabolizzati da CYP3A4 e possono inibire il trasporto dei medicinali mediante la glicoproteina-P, che può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e/o dei loro metaboliti attivi quando somministrati con itraconazolo.

Queste concentrazioni plasmatiche elevate possono aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici sia gli eventi avversi di questi medicinali. I medicinali metabolizzati da CYP3A4 che prolungano l'intervallo QT possono essere controindicati con itraconazolo in quanto l'associazione può portare a tachiaritmia ventricolare, incluso casi di torsione di punta, una aritmia potenzialmente fatale.

Una volta terminato il trattamento, la concentrazione plasmatica di itraconazolo diminuisce fino ad una concentrazione non rilevabile entro 7-14 giorni, in base alla dose e alla durata del trattamento. Nei pazienti con cirrosi epatica o in soggetti che ricevono inibitori del CYP3A4, la diminuzione della concentrazione plasmatica può essere più graduale. Questo è particolarmente importante quando viene iniziata una terapia con medicinali il cui metabolismo è influenzato dall'itraconazolo.

I medicinali che interagiscono con l'itraconazolo sono classificati come segue:

- **“Controindicato”**: in nessun caso il medicinale deve essere co-somministrato con itraconazolo e per le due settimane successive l'interruzione del trattamento con itraconazolo.
- **“Non raccomandato”**: si raccomanda di evitare l'uso del medicinale durante e per due settimane dopo l'interruzione del trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi potenzialmente aumentati degli eventi avversi. Se non si può evitare la co-somministrazione, si raccomanda un monitoraggio clinico dei segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, ridurre la dose o interrompere il trattamento. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.
- **“Usare con cautela”**: si raccomanda un attento monitoraggio quando il medicinale è co-somministrato con itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti sui segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, di ridurre la dose. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.

Sono riportati di seguito alcuni esempi di medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo, presentati per classe farmacologica, con consigli riguardanti la co-somministrazione con itraconazolo:

<b>Classe farmacologica</b>	<b>Controindicato</b>	<b>Non raccomandato</b>	<b>Usare con cautela</b>
<i>Alfa-bloccanti</i>		tamsulosina	
<i>Analgesici</i>	levacetilmetadolo (levometadile), metadone	fentanil	alfentanil, buprenorfina e.v. e sublinguale, oxicodone, sufentanil
<i>Antiaritmici</i>	disopiramide, dofetilide, dronedarone, chinidina		digossina
<i>Antibatterici</i>	telitromicina in soggetti con compromissione renale grave o con compromissione epatica grave	rifabutina <sup>a</sup>	telitromicina
<i>Anticoagulanti e Farmaci antiaggreganti piastrinici</i>	ticagrelor	apixaban, rivaroxaban	cumarinici, cilostazolo, dabigatran
<i>Anticonvulsivanti</i>		carbamazepina <sup>a</sup>	
<i>Antidiabetici</i>			repaglinide, saxagliptin
<i>Antielmintici e Antiprotozoari</i>	alofantrina		praziquantel
<i>Antistaminici</i>	astemizolo, mizolastina, terfenadina		bilastina, ebastina
<i>Farmaci antiemicrania</i>	alcaloidi dell'ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina), eletriptan		
<i>Antineoplastici</i>	irinotecan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabectedina	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilone, lapatinib, ponatinib, trimetrexato, alcaloidi della vinca
<i>Antipsicotici, Ansiolitici ed Ipnotici</i>	lurasidone, midazolam orale, pimozide, quetiapina, sertindolo, triazolam		alprazolam, aripiprazolo, brotizolam, buspirone, aloperidolo, midazolam e.v., perospirone, ramelteon, risperidone
<i>Antivirali</i>		simeprevir	maraviroc, indinavirb, ritonavirb, saquinavir
<i>Beta-bloccanti</i>			nadololo
<i>Bloccanti dei canali del calcio</i>	bepidil, felodipina, lercanidipina, nisoldipina		altre diidropiridine, verapamil
<i>Farmaci cardiovascolari, Vari</i>	aliskiren, ivabradina, ranolazina	sildenafil, per il trattamento dell'ipertensione polmonare	bosentan, riociguat
<i>Diuretici</i>	eplerenone		
<i>Farmaci</i>	cisapride, domperidone		aprepitant

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
<i>gastrointestinali</i>			
<i>Immunosoppressori</i>		everolimus	budesonide, ciclesonide, ciclosporina, desametasone, fluticasone, metilprednisolone, rapamicina (anche nota come sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
<i>Farmaci regolanti i lipidi</i>	lovastatina, simvastatina, atorvastatina		
<i>Farmaci respiratori</i>		salmeterolo	
<i>SSRI, Triciclici e Antidepressivi correlati</i>			reboxetina
<i>Farmaci urologici</i>	fesoterodina, in soggetti con compromissione renale da moderata a grave, o compromissione epatica da moderata a grave, solifenacina, in soggetti con compromissione renale grave, o compromissione epatica da moderata a grave	darifenacina, vardenafil	fesoterodina, imidafenacina, ossibutinina, sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile, solifenacina, tadalafil, tolterodina
<i>Altri</i>	colchicina, nei soggetti con insufficienza renale o epatica	colchicina, conivaptan, tolvaptan, erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	alitretinoina (formulazione orale), cinacalcet, mozavaptan

<sup>a</sup> Vedere anche *Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo.*

#### **Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere diminuita dall'itraconazolo**

La co-somministrazione di itraconazolo con il FANS meloxicam può diminuire la concentrazione plasmatica di meloxicam. Si raccomanda di usare meloxicam con cautela quando co-somministrato con itraconazolo, di monitorare i suoi effetti o eventi avversi e, se necessario, di adattarne la dose.

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Itraconazolo Teva non deve essere utilizzato in gravidanza tranne che in caso di micosi sistemiche ad elevato pericolo di vita dove il beneficio atteso per la madre sia superiore al rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.3).

In studi su animali l'itraconazolo ha mostrato tossicità riproduttiva e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

Sono disponibili poche informazioni sull'uso di itraconazolo durante la gravidanza. Nella fase di farmacovigilanza, si sono riscontrati casi di anomalie congenite, come malformazioni alla muscolatura scheletrica, al tratto genito-urinario, all'apparato cardiovascolare, agli occhi e anche malformazioni

cromosomiche e multiple. Non è stata, però, definita una relazione causale fra la comparsa di queste anomalie e l'uso di itraconazolo.

Studi epidemiologici sull'esposizione a itraconazolo durante il primo trimestre di gravidanza (la maggior parte delle pazienti è stata sottoposta ad un breve trattamento per una candidosi vulvovaginale) non hanno evidenziato un aumento del rischio di malformazioni rispetto a soggetti che non si sono mai esposti a farmaci teratogeni noti.

#### Allattamento

Solo una piccolissima quantità di itraconazolo viene escreto nel latte materno. Nel somministrare Itraconazolo Teva ad una donna in allattamento è necessario valutare il rischio potenziale in funzione del beneficio atteso. In caso di dubbio la donna non deve allattare.

#### Fertilità

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive durante il trattamento con Itraconazolo Teva e devono continuare ad usare misure contraccettive efficaci fino alla mestruazione successiva alla fine del trattamento con Itraconazolo Teva.

Per informazioni sui dati di fertilità nell'animale, vedere paragrafo 5.3.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari deve essere tenuta in considerazione la possibilità che si verifichino reazioni avverse in alcune circostanze, come ad esempio capogiri, disturbi della vista, e perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) più comunemente riportate durante il trattamento con itraconazolo capsule identificate negli studi clinici e/o derivanti da segnalazioni spontanee sono cefalea, dolore addominale e nausea.

Le ADR più gravi sono reazione allergiche gravi, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, edema polmonare, pancreatite, epatotossicità grave (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale) e reazioni cutanee gravi. Fare riferimento alla sottosezione *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* per le frequenze e per le altre ADR osservate. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per informazioni aggiuntive sugli altri effetti gravi.

#### *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse elencate nella tabella seguente derivano da studi clinici in aperto e in doppio cieco con itraconazolo capsule che hanno coinvolto 8499 pazienti nella terapia delle dermatomicosi e onicomicosi e da segnalazioni spontanee.

La seguente tabella riporta le reazioni avverse classificate per sistemi e organi.

Nell'ambito di ogni classificazione per sistemi e organi, le ADR sono state ordinate in base alla frequenza, usando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ );

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ );

Raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ );

Molto raro ( $< 1/10\ 000$ );

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Tabella riassuntiva delle reazioni avverse</i>
---

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	sinusite, infezione delle vie respiratorie superiori, rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	ipersensibilità*
Raro	malattia da siero, reazione anafilattica
Molto raro	reazione anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Raro	ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea
Non comune	disgeusia, parestesia, stato confusionale
Raro	tremore, ipoestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	compromissione della visione (inclusi diplopia e visione offuscata)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Raro	sordità transitoria o permanente*, tinnito
Patologie cardiache	
Raro	insufficienza cardiaca congestizia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	dispnea
Patologie gastrointestinali	
Comune	dolore addominale, nausea
Non comune	diarrea, vomito, stipsi, dispepsia, flatulenza
Raro	pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non comune	funzione epatica anormale, iperbilirubinemia
Raro	grave epatotossicità (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	orticaria, eruzione cutanea, prurito, alopecia
Raro	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite da ipersensibilità, reazione di fotosensibilità, angioedema
Patologie renali e urinarie	
Raro	pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	disturbo mestruale
Raro	disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	edema
Raro	piressia
Esami diagnostici	
Raro	creatinfosfochinasi ematica aumentata

\*vedere paragrafo 4.4.

#### *Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

La seguente lista di ADR associate ad itraconazolo sono state riportate negli studi clinici con la soluzione orale e/o con la formulazione e.v..

Patologie del sistema emolinfopoietico  
granulocitopenia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

reazione anafilattoide

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

iperglicemia, iperkaliemia, ipokaliemia, ipomagnesiemia

#### Disturbi psichiatrici

stato confusionale

#### Patologie del sistema nervoso

neuropatia periferica, capogiro, sonnolenza

#### Patologie cardiache

insufficienza cardiaca, insufficienza ventricolare sinistra, tachicardia

#### Patologie vascolari

ipertensione, ipotensione

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

edema polmonare, disfonia, tosse, dolore toracico

#### Patologie gastrointestinali

disturbo gastrointestinale

#### Patologie epatobiliari

insufficienza epatica, epatite, itterizia

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

esantema eritematoso, iperidrosi

#### Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

mialgia, artralgia

#### Patologie renali e urinarie

insufficienza renale, incontinenza urinaria

#### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

edema generalizzato, edema della faccia, piressia, dolore, stanchezza, brividi

#### Esami diagnostici

alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, latticodeidrogenasi ematica aumentata, urea ematica aumentata, gamma-glutamyltransferasi aumentata, enzima epatico aumentato, esame delle urine anormale.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza di itraconazolo capsule è stata valutata in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni che hanno partecipato a 14 studi clinici (4 in doppio cieco controllati con placebo; 9 in aperto; 1 studio con una fase in aperto seguita da una fase in doppio cieco). Questi pazienti hanno ricevuto almeno una dose di itraconazolo capsule per il trattamento di infezioni micotiche e hanno fornito dati di sicurezza.

Sulla base di dati aggregati sulla sicurezza provenienti da questi studi clinici, le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente riportate nei pazienti pediatrici erano cefalea (3,0%), vomito (3,0%), dolore addominale (2,4%), diarrea (2,4%), funzionalità epatica anormale (1,2%), ipotensione (1,2%), nausea (1,2%) e orticaria (1,2%). In generale, la natura delle ADR nei pazienti pediatrici è simile a quanto osservato nei soggetti adulti, ma l'incidenza è maggiore nei pazienti pediatrici. Sono stati segnalati alcuni casi di arresto cardiaco.

#### **Esperienza post-marketing**

Di seguito sono riportate reazioni avverse identificate nel post-marketing con itraconazolo (tutte le formulazioni).

Disturbi del sistema immunitario: malattia da siero, angioedema, reazione anafilattica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipertrigliceridemia.

Patologie dell'occhio: compromissione della visione (compresi diplopia e visione offuscata).

Patologie dell'orecchio e del labirinto: sordità transitoria o permanente.

Patologie cardiache: insufficienza cardiaca congestizia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea.

Patologie gastrointestinali: pancreatite.

Patologie epatobiliari: epatotossicità grave (compresi alcuni casi di insufficienza epatica acuta).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite da ipersensibilità, alopecia, fotosensibilità.

Esami diagnostici: creatinfosfochinasi ematica aumentata.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni

In generale, le reazioni avverse riportate in caso di sovradosaggio sono in linea con quelle riportate per l'uso di itraconazolo (vedere paragrafo 4.8).

### Trattamento

In caso di sovradosaggio devono essere adottate misure di supporto. Itraconazolo non viene rimosso dall'emo dialisi.

Si consiglia di contattare un centro antiveleni per valutare le ultime raccomandazioni per la gestione di un sovradosaggio.

Non si dispone di un antidoto specifico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02AC02.

Itraconazolo, un derivato triazolico, ha un ampio spettro d'azione.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che itraconazolo inibisce la sintesi di ergosterolo nella cellula fungina. Poiché l'ergosterolo è un componente vitale della membrana cellulare fungina, l'inibizione della sua sintesi risulta in un effetto antimicotico.

Per itraconazolo sono stati stabiliti *breakpoints* ricavati da infezioni micotiche superficiali e solo per *Candida spp* (metodologia CLSI M27-A2; non sono disponibili breakpoints per la metodologia EUCAST). I *breakpoints* proposti per la metodologia CLSI sono: sensibile  $\leq 0,125$ ; sensibile dose-dipendente 0,25-0,5 e resistente  $\geq 1$   $\mu\text{g/mL}$ . Non sono stati stabiliti *breakpoints* interpretativi per i funghi filamentosi.

Studi *in vitro* dimostrano che itraconazolo inibisce la crescita di un ampio spettro di funghi patogeni per l'uomo, a concentrazioni solitamente  $< 1$   $\mu\text{g/mL}$ .

Questi sono:

- dermatofiti (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), lieviti (*Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, compresi *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.* incluso *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides Immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffeii*, e vari altri lieviti e funghi.
- *Candida krusei*, *glabrata* e *tropicalis* sono fra le specie di *Candida* quelle meno suscettibili, con alcuni casi isolati di inequivocabile resistenza a itraconazolo *in vitro*.

I principali funghi patogeni che non sono inibiti da itraconazolo sono: *Zygomycetes* (per esempio *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* e *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* e *Scopulariopsis spp.*

La resistenza agli azoli si manifesta lentamente e spesso è il risultato di una serie di mutazioni genetiche. I meccanismi che sono stati descritti sono: iper-espressione del gene ERG11, che codifica per l'enzima 14a demetilasi, mutazioni puntiformi del gene ERG11 che provocano una diminuzione dall'affinità dell'enzima target e/o iperespressione dei trasportatori di membrana che porta ad un aumento dell'efflusso del farmaco.

Per *Candida spp.* è stata osservata resistenza crociata tra diversi membri della classe degli azoli anche se la resistenza ad un azolo non comporta necessariamente che vi sia resistenza anche agli altri membri della classe.

Sono stati riportati ceppi di *Aspergillus fumigatus* resistenti all'itraconazolo.

#### *Popolazione pediatrica*

La tollerabilità e la sicurezza di itraconazolo soluzione orale sono state studiate nella profilassi delle infezioni fungine in 103 pazienti pediatrici neutropenici di età compresa tra gli 0 e i 14 anni (mediana 5 anni) in uno studio clinico di fase III non controllato in aperto. La maggior parte dei pazienti (78%) doveva sottoporsi a trapianto allogenico di midollo osseo a causa di malignità ematologiche. Tutti i pazienti hanno ricevuto 5 mg/kg/die di itraconazolo soluzione orale come dose singola o dosi separate. Visto il disegno dello studio, non si è potuta ricavare alcuna conclusione formale in merito all'efficacia. Gli eventi avversi più comuni ritenuti sicuramente o possibilmente correlati a itraconazolo sono stati vomito, anomalie della funzionalità epatica e dolori addominali.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche farmacocinetiche generali

Le concentrazioni plasmatiche di picco di itraconazolo sono raggiunte entro 2 o 5 ore dopo la assunzione per via orale. A causa della sua farmacocinetica non-lineare, l'itraconazolo si accumula nel plasma per somministrazione di dosi multiple. Le concentrazioni allo steady-state sono raggiunte generalmente in circa 15 giorni, con valori di  $C_{max}$  di 0,5 mg/mL, 1,1 mg/mL e 2,0 mg/mL dopo la somministrazione di una singola dose orale di 100 mg una volta al giorno, 200 mg una volta al giorno, 200 mg b.i.d. rispettivamente. L'emivita finale di itraconazolo varia generalmente da 16 a 28 ore dopo dose singola e aumenta a 34-42 ore con dosi ripetute. Non appena interrotto il trattamento, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono fino a raggiungere valori trascurabili entro 7-14 giorni, in base alla dose ed alla durata del trattamento. L'eliminazione plasmatica totale media di itraconazolo dopo somministrazione endovenosa è di 278 mL/min. L'eliminazione di itraconazolo diminuisce a dosi più elevate a causa della saturazione del metabolismo epatico.

### Assorbimento

Itraconazolo è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale.

I picchi plasmatici del medicinale immodificato vengono raggiunti 2 - 5 ore dopo l'assunzione di una singola dose orale in capsule. La biodisponibilità assoluta di itraconazolo è circa il 55%. La biodisponibilità orale è massima quando le capsule sono assunte subito dopo un pasto completo.



L'assorbimento di itraconazolo capsule è ridotto nei pazienti con ridotta acidità gastrica, come i soggetti che assumono medicinali per ridurre la secrezione gastrica acida (es. antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>, inibitori della pompa protonica) o pazienti con acloridria causata da alcune patologie (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). L'assorbimento di itraconazolo in questi soggetti è aumentato in condizioni di digiuno quando itraconazolo viene somministrato insieme ad una bevanda acida (come una cola non dietetica). Quando itraconazolo viene somministrato come singola dose di 200 mg in condizioni di digiuno con una cola non dietetica dopo un pretrattamento con ranitidina, un H<sub>2</sub>-antagonista, l'assorbimento di itraconazolo è paragonabile a quello osservato quando itraconazolo viene somministrato da solo (vedere paragrafo 4.5).

L'esposizione ad itraconazolo è minore con la formulazione in capsule rispetto alla soluzione orale a parità di dose (vedere paragrafo 4.4).

### Distribuzione

La maggior parte di itraconazolo nel plasma è legato a proteine (99,8%), in maniera particolare all'albumina (99,6% per l'idrossimetabolita). Esso ha una marcata attività anche per i lipidi. Solo lo 0,2% di itraconazolo è presente nel plasma in forma libera. Itraconazolo è distribuito in un ampio volume apparente nel corpo (> 700L), da cui se ne deduce la sua ampia distribuzione nei tessuti. Le concentrazioni nel polmone, nel rene, nel fegato, nelle ossa, nello stomaco, nella milza e nel muscolo sono 2 o 3 volte più alte delle corrispondenti concentrazioni nel plasma e l'assorbimento nei tessuti cheratinizzati, in particolare nella pelle, è fino a 4 volte più alto rispetto al plasma. Le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono molto più basse rispetto a quelle plasmatiche.

### Biotrasformazione

Itraconazolo è largamente metabolizzato a livello epatico in un ampio numero di metaboliti. Come è stato dimostrato in studi *in vitro*, CYP3A4 è l'enzima principale coinvolto nel metabolismo di itraconazolo.

Il principale metabolita è l'idrossi-itraconazolo, che *in vitro* mostra un'attività anti-fungina paragonabile a quella di itraconazolo. La concentrazione plasmatica dell'idrossi-metabolita è circa il doppio di quella di itraconazolo.

### Eliminazione

L'itraconazolo è escreto principalmente come metabolita inattivo nelle urine (35%) e nelle feci (54%) entro una settimana da una dose di soluzione orale.

L'escrezione renale di itraconazolo e del metabolita attivo idrossi-itraconazolo rappresenta meno dell'1% di una dose endovenosa. Sulla base di una dose orale radio-marcata, l'escrezione fecale di farmaco immodificato varia dal 3% al 18% della dose.

Dato che la redistribuzione di itraconazolo dai tessuti cheratinizzati sembra trascurabile, l'eliminazione di itraconazolo da questi tessuti è correlata alla rigenerazione dell'epidermide. Contrariamente al plasma, la presenza del farmaco nella pelle si rileva anche per 2 - 4 settimane dopo l'interruzione di un trattamento di 4 settimane e nella cheratina ungueale, dove l'itraconazolo può essere rilevato già una settimana dopo l'inizio del trattamento, per almeno 6 mesi dopo la fine di un trattamento di 3 mesi.

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza epatica*

Itraconazolo è prevalentemente metabolizzato nel fegato. Uno studio di farmacocinetica è stato condotto in 6 soggetti sani e 12 con cirrosi ai quali è stata somministrata una dose singola di 100 mg di itraconazolo in capsule. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa nella C<sub>max</sub> media (47%) e un aumento di due volte dell'emivita di eliminazione di itraconazolo (37 ± 17 ore vs. 16 ± 5 ore) nei soggetti cirrotici rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, l'esposizione totale all'itraconazolo, basata sull'AUC, era simile nei pazienti con cirrosi e nei soggetti sani. Non sono disponibili dati nei pazienti con cirrosi per il trattamento a lungo termine con itraconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Insufficienza renale*

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo orale nei pazienti con insufficienza renale. Uno studio di farmacocinetica con una singola dose di itraconazolo da 200 mg (4 capsule da 50 mg) è stato

condotto su tre gruppi di pazienti con insufficienza renale (uremia: n=7; emodialisi: n=7; e dialisi peritoneale ambulatoriale continua: n=5). Nei soggetti uremici con una clearance della creatinina media di  $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ , l'esposizione, basata sull'AUC, era leggermente ridotta rispetto ai parametri della popolazione normale. Questo studio non ha dimostrato alcun effetto significativo di emodialisi o emodialisi peritoneale ambulatoriale continua sulla farmacocinetica di itraconazolo ( $T_{\text{max}}$ ,  $C_{\text{max}}$ , e  $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ ). La concentrazione plasmatica versus i profili temporali ha mostrato ampie variazioni intersoggetto in tutti e tre i gruppi.

Dopo una singola dose somministrata per via endovenosa, l'emivita terminale media di itraconazolo nei pazienti con lieve (definita in questo studio come  $\text{CrCl } 50\text{-}79 \text{ ml/min}$ ), moderata (definita in questo studio come  $\text{CrCl } 20\text{-}49 \text{ ml/min}$ ) e grave insufficienza renale (definita in questo studio come  $\text{CrCl } <20 \text{ ml/min}$ ) erano simili a quelle dei soggetti sani (range delle medie 42-49 ore vs 48 ore rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale e nei soggetti sani). L'esposizione totale all'itraconazolo, sulla base dell'AUC, era diminuita nei pazienti con insufficienza renale moderata e grave di circa il 30% e 40%, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

Non sono disponibili dati sull'uso a lungo termine di itraconazolo nei pazienti con compromissione renale. La dialisi non ha effetti su emivita o clearance di itraconazolo o di idrossi-itraconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Sono disponibili limitati dati di farmacocinetica sull'uso di itraconazolo nella popolazione pediatrica.

Sono stati condotti due studi di farmacocinetica su bambini neutropenici di età compresa tra i 6 mesi e i 14 anni ai quali è stata somministrata una dose di  $5 \text{ mg/kg}$  di itraconazolo soluzione orale una o due volte al giorno. L'esposizione a itraconazolo è stata leggermente maggiore nei bambini più grandi (da 6 a 14 anni) rispetto ai bambini più piccoli. In tutti i bambini le concentrazioni plasmatiche efficaci di itraconazolo sono state raggiunte tra i 3 e i 5 giorni dopo l'inizio del trattamento e mantenute per tutta la durata dello stesso.

Sono stati condotti anche studi clinici di farmacocinetica in bambini ed adolescenti di età compresa tra 5 mesi e 17 anni con itraconazolo capsule, soluzione orale o formulazione endovenosa. Le dosi individuali con le capsule e la soluzione orale variavano da  $1,5$  a  $12,5 \text{ mg/kg/giorno}$ , somministrate una volta al giorno o due volte al giorno. La formulazione endovenosa è stata somministrata come singola infusione da  $2,5 \text{ mg/kg}$  o come infusione da  $2,5 \text{ mg/kg}$  una o due volte al giorno. Per la stessa dose giornaliera, il dosaggio somministrato due volte al giorno rispetto alla somministrazione in singola dose giornaliera ha dato luogo a fluttuazioni delle concentrazioni che erano comparabili alla singola dose giornaliera negli adulti. Non è stata osservata alcuna dipendenza significativa legata all'età per l'AUC di itraconazolo e la clearance corporea totale, mentre è stata osservata una debole associazione tra età e volume di distribuzione di itraconazolo,  $C_{\text{max}}$  e tasso di eliminazione terminale. La clearance apparente dell'itraconazolo e il volume di distribuzione sembrano essere collegati al peso corporeo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità acuta con itraconazolo nei topi, ratti, cavie e cani indicano un ampio margine di sicurezza (da 3 a 16 volte la dose massima raccomandata negli ultimi [MHRD] in  $\text{mg/m}^2$ ).

Itraconazolo non è un carcinogeno primario nei ratti o nei topi fino a 20 e 80  $\text{mg/kg}$  rispettivamente. Dati non clinici su itraconazolo non hanno rivelato alcuna indicazione sulla tossicità genica, carcinogenicità primaria o problemi di fertilità. Ad alte dosi, pari a 40 e 80  $\text{mg/kg/giorno}$  nei ratti (1 e 2 volte la MRHD in  $\text{mg/m}^2$ ), sono stati osservati effetti sulla corteccia surrenale, il fegato e il sistema dei fagociti mononucleati, ma sembra che abbiano scarsa rilevanza nell'uso clinico proposto.

È stato riscontrato un aumento dose-dipendente di tossicità materna, embriotossicità, e teratogenicità nei ratti e nei topi ad alte concentrazioni.

In cani giovani si è osservata una minore densità ossea totale dopo una somministrazione cronica di itraconazolo (non è stata osservata alcuna tossicità fino a 20 mg/kg (2 volte la MRHD in mg/m<sup>2</sup>) e nei ratti è stata osservata una diminuzione dell'attività del piatto osseo, un assottigliamento della compatta delle ossa larghe e un'incrementata fragilità ossea.

#### Tossicologia riproduttiva

È stato riscontrato un aumento dose-dipendente di tossicità materna, embriotossicità, e teratogenicità nei ratti e nei topi a concentrazioni pari a 40, 80 e 160 mg/kg (0,5, 1 e 4 volte la MRHD in mg/m<sup>2</sup>). Nei ratti, la teratogenicità consiste in difetti importanti della muscolatura scheletrica; nei topi nella comparsa di encefalocele e macroglossia. Non è stato riscontrato alcun effetto teratogenico nei conigli fino a una dose di 80 mg/kg (4 volte la MRHD in mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*All'interno della capsula:* zucchero sfere, ipromellosa e polossameri.

*Costituenti della capsula:* gelatina, titanio diossido (E171), giallo chinolina (E104) e indigotina (E132).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in AL/AL da 8 capsule confezionato in scatole di cartone litografato contenenti il foglio illustrativo.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Itraconazolo Teva 100 mg capsule rigide - 8 capsule – A.I.C. n. 036377012

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 Maggio 2005  
Data del rinnovo più recente: 19 Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco