

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPORANOX 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene: principio attivo: itraconazolo 100 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SPORANOX 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, criptococchi (compresa la meningite criptococcica): in pazienti immunocompromessi con criptococchi e in tutti i pazienti con criptococchi del sistema nervoso centrale, Sporanox 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

INDICAZIONE	DOSE	DURATA
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 vulvovaginale	200 mg 1 volta al giorno	3 giorni
	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 MEDIA¹</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	
Meningite criptococcica	200 mg 2 volte al giorno	2 mesi - 1 anno	Terapia di mantenimento: Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
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)	da 3 a 6 mesi	
	o 200 mg 2 volte al giorno (per le lesioni estese)	da 3 a 6 mesi	
Paracoccidioidomicosi	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	

¹La durata del trattamento deve essere regolata in base alla risposta clinica.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- La co-somministrazione di un numero di substrati di CYP3A4 è controindicata con SPORANOX capsule. 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, una aritmia potenzialmente fatale (esempi specifici sono elencati al paragrafo 4.5).

- SPORANOX capsule 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.
- SPORANOX capsule non deve essere utilizzato durante la gravidanza (ad eccezione di situazioni che rappresentano pericolo per la vita) (vedere paragrafo 4.6).

Tutte le donne in età fertile, pertanto, devono utilizzare adeguate misure contraccettive durante il trattamento con SPORANOX e devono mantenerle fino al ciclo mestruale successivo alla fine della terapia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità crociata

Sono disponibili informazioni limitate sulla ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri agenti antimicotici azolici. E' necessaria cautela nella prescrizione di SPORANOX capsule ai pazienti con ipersensibilità ad altri azoli.

Effetti cardiaci

In uno studio sul volontario sano con itraconazolo i.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 SPORANOX 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.

SPORANOX 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; patologie polmonari significative come la malattia polmonare cronica ostruttiva; insufficienza renale ed altri disordini edematosi. Questi pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia, trattati con attenzione e monitorati durante il trattamento per quanto riguarda i segni e i sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia. Se questi segni o sintomi dovessero comparire durante il trattamento, SPORANOX deve essere sospeso.

I calcio antagonisti possono avere effetti inotropi negativi che possono aggiungersi a quelli dell'itraconazolo. Inoltre, 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).

Effetti epatici

Con l'utilizzo di SPORANOX 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 concomitanti 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 verificati nel primo mese di trattamento, inclusi alcuni casi osservati durante la prima settimana. Nei pazienti in trattamento con SPORANOX 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 come

anoressia, nausea, vomito, astenia, dolore addominale o urine scure. In questi pazienti il trattamento deve essere immediatamente interrotto e devono essere condotti test sulla funzionalità 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.

Nei pazienti con livelli elevati o anormali di enzimi epatici o patologia attiva del fegato o che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri medicinali, il trattamento con SPORANOX è fortemente sconsigliato a meno che non ci sia una grave situazione o il pericolo di vita dove il beneficio atteso supera i rischi. Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica nei pazienti con preesistenti anomalie nella funzionalità epatica o in coloro che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri medicinali (vedere paragrafo 5.2).

Ridotta acidità gastrica

L'assorbimento di SPORANOX capsule è ridotto se l'acidità gastrica diminuisce. Nei pazienti con ridotta acidità gastrica dovuta a patologia (es. pazienti con acloridria) o a causa della somministrazione concomitante di medicinali (es. pazienti che assumono medicinali per ridurre l'acidità gastrica) è consigliabile somministrare SPORANOX capsule 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).

Uso nei bambini

I dati clinici sull'uso di SPORANOX capsule nei pazienti pediatrici sono limitati. L'uso di SPORANOX capsule non è raccomandato nei pazienti pediatrici a meno che il beneficio atteso superi il rischio potenziale.

Uso nei pazienti anziani

I dati clinici sull'uso di SPORANOX capsule nei pazienti anziani sono limitati. SPORANOX capsule 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.

Insufficienza epatica

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con insufficienza epatica. Bisogna somministrare con cautela il farmaco in questa popolazione di pazienti (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 questa popolazione di pazienti. In questi pazienti è quindi opportuno monitorare i livelli plasmatici del farmaco e, ove necessario, correggere il dosaggio.

Perdita dell'udito

E' 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 i 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 SPORANOX capsule può risultare diminuita.

Pazienti con micosi sistemiche ad immediato pericolo di vita

A causa delle sue caratteristiche farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2) SPORANOX 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 SPORANOX capsule, bisogna prendere in considerazione il passaggio ad una terapia alternativa.

Neuropatia

L'eventuale insorgenza di una neuropatia, correlata all'assunzione di SPORANOX capsule, deve indurre alla sospensione del trattamento.

Disturbi del metabolismo dei carboidrati

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

Resistenza crociata

Nelle candidosi sistemiche, se si sospettano resistenze crociate alle specie di candida sensibili al fluconazolo, non è detto che queste resistenze si verifichino anche con itraconazolo, in ogni caso la loro sensibilità deve essere testata prima dell'inizio della terapia con itraconazolo.

Sostituibilità

Non è raccomandato la sostituibilità tra SPORANOX capsule e SPORANOX soluzione orale. Questo perché l'esposizione al medicinale è maggiore con la soluzione orale rispetto alle capsule quando viene somministrata la stessa dose di medicinale.

Potenziati 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 al paragrafo 4.5.

L'itraconazolo non deve essere utilizzato nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con induttori dell'enzima CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbitale, 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Itraconazolo è metabolizzato principalmente attraverso il citocromo CYP3A4. Altre sostanze che condividono la stessa via metabolica o che modificano l'attività del CYP3A4 possono influenzare la farmacocinetica di itraconazolo. In maniera analoga, l'itraconazolo può modificare la farmacocinetica di altre sostanze che condividono questa via metabolica. L'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4 e un inibitore della glicoproteina-P. In caso di uso concomitante di medicinali, si raccomanda di consultare il Riassunto delle

caratteristiche del Prodotto per informazioni sulla via metabolica e l'eventuale necessità di aggiustamento delle dosi.

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 H₂ 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 SPORANOX capsule.

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), fenobarbitale, 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 aumentata 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, diminuire la dose di itraconazolo. 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 sono classificati come segue:

- “Controindicato”: in nessun caso il medicinale deve essere co-somministrato con itraconazolo 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.

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

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
Alfa-bloccanti		tamsulosina	
Analgesici	levacetilmetadolo (levometadile), metadone	fentanil	alfentanil, buprenorfina ^{ev} e sublinguale, oxicodone sufentanil
Antiarritmici	disopiramide, dofetilide, dronedarone, chinidina		digossina
Antibatterici	telitromicina, in soggetti con compromissione renale grave o con compromissione epatica grave	rifabutina ^a	telitromicina
Anticoagulanti e Farmaci antiaggreganti piastrinici	ticagrelor	apixaban rivaroxaban	coumarinici, cilostazolo, dabigatran
Anticonvulsivanti		carbamazepina ^a	
Antidiabetici			repaglinide, saxagliptin
Antelmintici e Antiprotozoari	alofantrina		praziquantel
Antiistaminici	astemizolo, mizolastina, terfenadina		bilastina ebastina

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
Farmaci antiemicrania	alcaloidi dell'ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina), eletriptan		
Antineoplastici	irinotecan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabectedina	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilone, lapatinib, ponatinib, trimetrexato, alcaloidi della vinca
Antipsicotici, Ansiolitici ed Ipnotici	lurasidone, midazolam orale, pimozide, quetiapina, sertindolo, triazolam		alprazolam, aripiprazolo, brotizolam, buspirone, aloperidolo, midazolam ev, perospirone, ramelteon, risperidone
Antivirali		simeprevir	maraviroc, indinavirb, ritonavirb, saquinavir
Beta-bloccanti			nadololo
Bloccanti dei canali del calcio	bepidil, felodipina, lercanidipina, nisoldipina		altri diidropiridine, verapamil
Farmaci cardiovascolari, Vari	aliskiren, ivabradina, ranolazina	sildenafil, per il trattamento dell'ipertensione polmonare	bosentan riociguat
Diuretici	Eplerenone		
Farmaci gastrointestinali	cisapride, domperidone		aprepitant
Immunosoppressori		everolimus	budesonide, ciclesonide, ciclosporina,

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
			desametasone, fluticasone, metilprednisolone, rapamicina (anche nota come sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
Farmaci regolanti i lipidi	lovastatina, simvastatina, atorvastatina		
Farmaci respiratori		salmeterolo	
SSRI, Triciclici e Antidepressivi correlati			reboxetina
Farmaci urologici	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
Altri	colchicina, nei soggetti con insufficienza renale o epatica	colchicina, conivaptan, tolvaptan, erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	alitretinoina (formulazione orale), cinacalcet, mozavaptan,

a Vedere anche *Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo*

b Vedere anche *Medicinali che possono aumentare 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 e di monitorare i suoi effetti o eventi avversi. Si raccomanda, se necessario, di adattare la dose di meloxicam se co-somministrato con itraconazolo.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

SPORANOX 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 SPORANOX durante la gravidanza. Nella fase di farmacovigilanza post-marketing, si sono riscontrati casi di anomalie congenite, come malformazioni alla

muscolatura scheletrica, al tratto genito-urinario, all'apparato cardiovascolare, agli occhi ed anche malformazioni cromosomiche e multiple. Non è stata, però, definita una relazione causale fra la comparsa di queste anomalie e l'utilizzo di SPORANOX.

Studi epidemiologici sull'esposizione a SPORANOX durante il primo trimestre di gravidanza (la maggior parte delle pazienti si era 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.

Pazienti in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive durante il trattamento con SPORANOX e di continuare ad usarle fino alla mestruazione successiva alla fine della terapia con SPORANOX.

Allattamento

Solo una piccola quantità di itraconazolo viene escreto nel latte materno. Nel somministrare SPORANOX 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

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 SPORANOX capsule identificate negli studi clinici e/o derivanti da segnalazioni spontanee sono mal di testa, 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 SPORANOX 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Molto raro ($<1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse	
Infezioni ed infestazioni	
<i>Non comune</i>	<u>Sinusite, infezione al tratto respiratorio superiore, rinite</u>
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Raro</i>	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non comune</i>	Ipersensibilità*
<i>Raro</i>	Malattia da siero, edema angioneurotico, reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Raro</i>	Ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso	
<i>Comune</i>	Mal di testa
<i>Non comune</i>	Disgeusia, parestesia, confusione
<i>Raro</i>	Tremore, ipoestesia
Patologie dell'occhio	
<i>Raro</i>	Disturbi visivi (inclusi diplopia ed annebbiamento della vista)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Raro</i>	Perdita dell'udito transitoria o permanente*, tinnito
Patologie cardiache	
<i>Raro</i>	Insufficienza cardiaca congestizia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Raro</i>	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
<i>Comune</i>	Dolore addominale, nausea
<i>Non comune</i>	Diarrea, vomito, costipazione, dispepsia, flatulenza, alterazioni del gusto
<i>Raro</i>	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
<i>Non comune</i>	Anormale funzionalità epatica, iperbilirubinemia
<i>Raro</i>	Grave epatotossicità (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale) *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non comune</i>	Orticaria, eruzione cutanea, prurito, alopecia
<i>Raro</i>	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclastica, fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	
<i>Raro</i>	Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Non comune</i>	Disordini mestruali
<i>Raro</i>	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Non comune</i>	Edema
<i>Raro</i>	Febbre
Esami diagnostici	
<i>Raro</i>	Aumento della creatininfosfochinasi ematica

*vedere paragrafo 4.4

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

La seguente lista di ADR associate ad itraconazolo che sono state riportate negli studi clinici con SPORANOX soluzione orale e/o SPORANOX ev, con esclusione del termine “Infiammazione al sito di iniezione”, che è specifico per la via di somministrazione iniettiva.

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*, capogiri, 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: disturbi gastrointestinali

Patologie epatobiliari: insufficienza epatica*, epatiti, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea eritematosa, iperidrosi

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, artralgia

Patologie renali e urinarie: insufficienza renale, incontinenza urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: edema generalizzato, edema facciale, piressia, dolore, fatica, brividi

Esami diagnostici: aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi, aumenti dei livelli di fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di lattato deidrogenasi ematica, aumento dei livelli di urea ematica, aumento dei livelli di gamma-glutamilttransferasi, aumento degli enzimi epatici, analisi delle urine anormali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di SPORANOX 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 SPORANOX 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 mal di testa (3,0%), vomito (3,0%), dolore addominale (2,4%), diarrea (2,4%), anormale funzionalità epatica (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 SPORANOX (tutte le formulazioni)

Disturbi del sistema immunitario: malattia da siero, edema angioneurotico, reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipertrigliceridemia

Patologie dell'occhio: disturbi visivi (compresi diplopia e visione offuscata)

Patologie dell'orecchio e del labirinto: perdita dell'udito 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 generalizzata acuta, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocito clastica, alopecia, fotosensibilità

Esami diagnostici: aumento dei livelli di creatinfosfochinasi ematica

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.

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. Se ritenuto opportuno si può somministrare carbone attivo.

Itraconazolo non viene rimosso dall'emodialisi.

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.

L'itraconazolo, un derivato triazolico, ha un ampio spettro d'azione. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'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 l'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 ≥ 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.*, compreso *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 14 α demetilasi, mutazioni puntiformi del gene ERG11 che provocano una diminuzione dell'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.

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 µg/mL, 1,1 µg/mL e 2,0 µg/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_2 , 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 SPORANOX capsule viene somministrato insieme ad una bevanda acida (come una cola non dietetica). Quando SPORANOX capsule viene somministrato come singola dose di 200 mg in condizioni di digiuno con una cola non dietetica dopo un pretrattamento con ranitidina, un H_2 -antagonista, l'assorbimento di itraconazolo è paragonabile a quello osservato quando SPORANOX capsule 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'idrossi-metabolita). 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 corporeo (> 700L), da cui se ne deduce l'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 cute, è fino a 4 volte più alto rispetto al plasma. Le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono molto più basse rispetto a quelle plasmatiche.

Metabolismo

Itraconazolo è largamente metabolizzato a livello epatico in un ampio numero di metaboliti. Gli studi *in vitro* hanno mostrato che il CYP3A4 è il maggior enzima 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 di questo metabolita è circa il doppio di quella di itraconazolo.

Escrezione

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 cute 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_{max} 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 dose singola 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_{max} , C_{max} , e AUC_{0-8h}). La concentrazione plasmatica versus i profili temporali ha mostrato ampie variazioni intersoggetto in tutti e tre i gruppi.

Dopo una dose singola somministrata per via endovenosa, l'emivita terminale media di itraconazolo nei pazienti con lieve (definita in questo studio come $\text{CrCl } 50-79 \text{ ml/min}$), moderata (definita in questo studio come $\text{CrCl } 20-49 \text{ ml/min}$) 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 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 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 mg/kg o come infusione da 2,5 mg/kg una o due volte al giorno. Per la stessa dose giornaliera, il dosaggio somministrato due volte al giorno rispetto alla somministrazione in dose giornaliera ha dato luogo a fluttuazioni delle concentrazioni che erano comparabili alla 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_{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

Itraconazolo è stato studiato in una serie standard di studi preclinici di sicurezza.

Gli studi di tossicità acuta con itraconazolo nei topi, ratti, cavie e cani indicano un ampio margine di sicurezza. Studi di tossicità orale nei ratti e nei cani hanno evidenziato numerosi organi o tessuti bersaglio: la corteccia surrenale, il fegato e il sistema dei fagociti mononucleati, sono emersi anche disturbi del metabolismo dei lipidi che si manifestano con xantomi in vari organi. Studi istologici della corteccia del surrene con alti dosaggi di itraconazolo, hanno mostrato un rigonfiamento reversibile con ipertrofia cellulare della zona reticolare e fascicolata, che è associata talvolta ad un assottigliamento della zona glomerulare. Alti dosaggi possono provocare alterazioni epatiche reversibili. Si sono riscontrate leggere anomalie nelle cellule

sinusoidali e vacuolazione degli epatociti (quest'ultima segno di una disfunzione cellulare) ma senza epatite o necrosi epatocellulare evidente. Modifiche istologiche del sistema dei fagociti monocellulari si evidenziano principalmente attraverso la presenza più elevata di materiale proteinaceo in vari tessuti parenchimali.

Non ci sono indicazioni di potenziali effetti mutageni di itraconazolo.

Itraconazolo non è un cancerogeno primario in ratti e topi. Nei ratti maschi, comunque, c'è un'incidenza maggiore di sarcomi nei tessuti molli, che è attribuibile all'incremento di reazioni non-neoplastiche, di infiammazione cronica del tessuto connettivo in relazione al colesterolo aumentato e alla colesterosi nel tessuto connettivo.

L'itraconazolo non ha un'influenza primaria sulla fertilità. In un modello di ratto, itraconazolo ha dimostrato di attraversare la placenta. E' stato riscontrato un aumento dose-dipendente di tossicità materna, embriotossicità, e teratogenicità nei ratti e nei topi ad alte concentrazioni. Nei ratti, la teratogenicità consiste in difetti della muscolatura scheletrica; nei topi nella comparsa di encefalocele e macroglossia (vedere paragrafo 4.6).

In cani giovani si è osservata una minore densità ossea totale dopo una somministrazione cronica di itraconazolo.

In tre studi tossicologici sui ratti, itraconazolo ha indotto difetti ossei. Questi difetti comprendono una diminuzione dell'attività del piatto osseo, un assottigliamento della compatta delle ossa larghe e un'incrementata fragilità ossea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una capsula contiene: granuli zuccherini di supporto (*composti da amido di mais, acqua purificata e saccarosio*), ipromellosa, macrogol.

Costituenti della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), eritrosina (E127), indigotina (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/Al da 8 capsule confezionato in scatole di cartone litografato contenenti il foglio illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 Cologno Monzese (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027808017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 19.10.1992

Rinnovo dell'Autorizzazione: 03.11.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco