

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene 100 mg di itraconzolo

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula rigida di gelatina, allungata di colore rosso opaco (dimensione 0)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'itraconazolo è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni micotiche qualora si pensi siano suscettibili:

candidiasi vulvovaginale, candidiasi orale, pitiriasi versicolor, micosi cutanee, micosi ungueali (causata da dermatofiti e lieviti).

Si deve prestare attenzione alle linee guida ufficiali riguardanti l'uso appropriato degli agenti antimicotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le capsule di itraconazolo sono per uso orale.

Le capsule devono essere assunte immediatamente dopo i pasti.

Le capsule devono essere inghiottite intere.

Adulti:

Candidiasi vulvovaginale:

200 mg la mattina e 200 mg la sera per 1 giorno.

Candidiasi orale:

100 mg una volta al giorno per 2 settimane.

Pitiriasi versicolor:

200 mg una volta al giorno per 1 settimana.

Tinea corporis/cruris:

100 mg una volta al giorno per 2 settimane.

Tinea pedis/manus:

100 mg due volte al giorno per 4 settimane.

Micosi ungueali:

Trattamento pulsato:

Unghie delle dita dei piedi con o senza infezione alle unghie delle mani:

200 mg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da un intervallo di 3 settimane, per un totale di 3 volte.

Unghie delle dita delle mani:

200 mg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da un intervallo di 3 settimane, per un totale di 2 volte.

oppure:

200 mg una volta al giorno per 3 mesi.

Per l'infezione della pelle gli effetti clinici massimi si raggiungono entro 1-4 settimane dopo la sospensione del trattamento e per le infezioni alle unghie in 6-9 mesi dopo la sospensione del trattamento. Ciò avviene poiché le eliminazioni di itraconazolo dalla pelle e dalle unghie è più lenta che dal plasma.

Popolazione pediatrica

Poiché i dati clinici sull'uso di itraconazolo (soluzione orale) nei pazienti pediatrici è limitata, il suo impiego nei bambini non è raccomandato a meno che il potenziale beneficio superi i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi delle infezioni micotiche: non sono disponibili dati di efficacia nei bambini neutropenici. La limitata esperienza disponibile sulla sicurezza è di una dose di 5 mg/kg/die somministrata in due assunzioni (vedere paragrafo 4.8).

Anziani:

Non vi sono dati sufficienti circa l'itraconazolo sugli anziani perché il suo uso sia raccomandato, a meno che i potenziali benefici superino i rischi.

Alterazione della funzionalità epatica:

L'itraconazolo è metabolizzato principalmente nel fegato. Si è osservata una leggera diminuzione della biodisponibilità orale in pazienti cirrotici, benché ciò non sia statisticamente significativo. L'emivita di eliminazione era significativamente aumentata. La dose deve essere aggiustata se necessario. Può essere necessario il monitoraggio dei livelli plasmatici (vedere sezione 4.4).

Alterazione della funzionalità renale:

La biodisponibilità orale di itraconazolo può essere inferiore in pazienti con insufficienza renale. Può essere considerato un adeguamento della dose. Può essere necessario il monitoraggio dei livelli plasmatici. L'itraconazolo non può essere eliminato con la dialisi (vedere sezione 4.4).

Diminuzione dell'acidità gastrica:

L'assorbimento di itraconazolo viene compromesso quando l'acidità gastrica è diminuita.

Per informazioni sui pazienti con acloridria e sui pazienti che assumono inibitori della secrezione acida o farmaci che neutralizzano l'acidità, vedere sezione 4.4.

La compromissione dell'assorbimento in pazienti neutropenici e con AIDS può portare a livelli bassi di itraconazolo nel sangue e a mancanza di efficacia. In tali casi è indicato il monitoraggio dei livelli plasmatici e se necessario un aumento della dose di itraconazolo fino a 200 mg 2 volte al giorno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità verso l'itraconazolo o uno qualsiasi degli eccipienti.
- La somministrazione contemporanea di itraconazolo con i seguenti medicinali non è raccomandata (vedere anche paragrafo 4.5):

Substrati metabolizzati dal CYP3A4 che possono prolungare l'intervallo QT, ad esempio è controindicata la somministrazione concomitante di itraconazolo capsule ed astemizolo, bepridile, cisapride, dofetilide, levacetilmetadolo (levometadile), mizolastina, pimozide, chinidina, sertindolo e terfenadina. La somministrazione concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati con conseguente prolungamento dell'intervallo QT e raramente la comparsa di torsioni di punta.

- Inibitori dell'HMG-CoA riduttasi metabolizzato dal CYP3A4 come l'atorvastatina, la lovastatina e la simvastatina.

- Triazolam, midazolam per via orale.

- Gli alcaloidi dell'ergot come la diidroergotamina, l'ergometrina (ergonovina) l'ergotamina e la metilergometrina (metilergonovina).

- Eletriptan

- Nisoldipina

- Le capsule di itraconazolo non devono essere somministrate a pazienti con evidente disfunzione ventricolare come insufficienza cardiaca congestizia (ICC) o anamnesi positiva per ICC, tranne che per il trattamento di infezioni con pericolo di vita o di altre gravi infezioni. Vedere paragrafo 4.4.

- Le capsule di itraconazolo non devono essere impiegate durante la gravidanza (tranne che nei casi potenzialmente fatali). Vedere paragrafo 4.6.

Le donne in età fertile in trattamento con itraconazolo devono prendere adeguate precauzioni contraccettive.

È necessario far uso di un metodo anticoncezionale affidabile fino alla comparsa delle prime mestruazioni in seguito alla conclusione del trattamento con itraconazolo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità crociata

Non vi sono informazioni riguardo all'ipersensibilità incrociata tra itraconazolo e altri agenti antimicotici azolici. Occorre prestare attenzione nel prescrivere itraconazolo a pazienti con ipersensibilità verso altri agenti azolici.

Effetti cardiaci

In uno studio su volontari sani con itraconazolo per via intravenosa, è stata osservata una diminuzione transitoria asintomatica della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, che si è risolta prima dell'infusione successiva. La rilevanza clinica di queste osservazioni relativamente alle formulazioni per via orale non è conosciuta.

È stato dimostrato che l'itraconazolo ha un effetto inotropico negativo ed è stato associato con casi di insufficienza cardiaca congestizia. L'insufficienza cardiaca è stata riportata con maggiore frequenza nelle segnalazioni spontanee relative alla dose giornaliera totale da 400 mg che in quelle relative a dosi giornaliere totali inferiori, il che suggerisce la possibilità che il rischio di insufficienza cardiaca aumenti con l'aumentare della dose giornaliera totale di itraconazolo.

L'itraconazolo non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o con anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia a meno che i benefici non superino nettamente i rischi. Occorre considerare per la valutazione individuale dei rischi/benefici i fattori come la gravità dell'indicazione, lo schema posologico (ad es, la dose giornaliera totale) e i fattori di rischio individuali per l'insufficienza cardiaca congestizia. Questi fattori di rischio includono la malattia cardiaca, come la malattia ischemica e valvolare; una significativa malattia polmonare, come la malattia polmonare cronica ostruttiva; e l'insufficienza renale ed altre condizioni edematose. Occorre informare questi pazienti dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia, e devono essere trattati con cautela e devono essere monitorati alla ricerca di segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia durante il trattamento; se tali segni o sintomi dovessero verificarsi durante il trattamento, sospendere l'uso di itraconazolo.

Gli inibitori dei canali del calcio possono avere effetti inotropici negativi che possono aggiungersi a quelli dell'itraconazolo. Inoltre l'itraconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori dei canali del calcio.

È pertanto necessaria cautela in caso di somministrazione concomitante di itraconazolo ed inibitori dei canali del calcio (vedere paragrafo 4.5) a causa del rischio aumentato di ICC.

Effetti epatici

Si sono verificati casi molto rari di epatotossicità grave, inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta letale, con l'uso di itraconazolo. La maggior parte di questi casi hanno coinvolto pazienti che avevano una epatopatia preesistente, erano trattati per altre indicazioni sistemiche, avevano altre significative condizioni mediche e/o assumevano altri farmaci epatotossici. Alcuni pazienti non presentavano fattori di rischio per la malattia epatica. Alcuni di questi casi si sono osservati entro il primo mese del trattamento, alcuni addirittura entro la prima settimana. Si deve considerare la possibilità di un monitoraggio della funzionalità epatica in pazienti che ricevono il trattamento con itraconazolo. I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente ai loro medici i segni e i sintomi dell'epatite come anoressia, nausea, vomito, fatica, dolore addominale o urine scure. In questi pazienti il trattamento deve essere immediatamente sospeso e occorre procedere al monitoraggio epatico. Non si deve iniziare il trattamento in pazienti con aumentati enzimi epatici o con epatopatie attive, o che hanno già sofferto di tossicità epatica con altri farmaci, a meno che il beneficio atteso superi il rischio di un danno epatico. In tali casi è necessario il monitoraggio degli enzimi epatici.

Riduzione dell'acidità gastrica:

L'assorbimento di itraconazolo dalle capsule di Itraconazolo viene compromesso quando l'acidità gastrica è ridotta. I pazienti che assumono anche farmaci che neutralizzano l'acidità (come idrossido di alluminio), devono assumere questi farmaci almeno 2 ore dopo l'assunzione delle capsule di itraconazolo. Si consiglia di somministrare le capsule di itraconazolo con liquidi che contengono CO₂ (ad esempio cola) in quei pazienti con acloridria come ad esempio alcuni pazienti con AIDS e pazienti che assumono soppressori della secrezione acida (quali antagonisti H₂, inibitori della pompa protonica).

Uso nella popolazione pediatrica

I dati clinici relativi all'uso di itraconazolo nei pazienti pediatrici sono limitati. Itraconazolo capsule non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici a meno che il possibile beneficio superi i rischi potenziali.

Uso negli anziani

I dati clinici relativi all'uso di itraconazolo nei pazienti anziani sono limitati. Itraconazolo capsule non deve essere somministrato a questi pazienti a meno che il possibile beneficio superi i rischi potenziali.

Alterazione della funzionalità epatica

L'itraconazolo è metabolizzato principalmente nel fegato. Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo per via orale nei pazienti con alterata funzionalità epatica. In questa popolazione di pazienti il farmaco deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 5.2). L'emivita di eliminazione è più lunga e la biodisponibilità è inferiore in pazienti con cirrosi. Può essere necessario un adeguamento della dose.

Alterazione della funzionalità renale

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo per via orale nei pazienti con alterata funzionalità renale. In questa popolazione di pazienti il farmaco deve essere somministrato con cautela. La biodisponibilità orale di itraconazolo può essere inferiore in pazienti con insufficienza renale. Può essere considerato un adeguamento della dose.

Perdita dell'udito

Nei pazienti in trattamento con itraconazolo è stata segnalata una transitoria o permanente perdita dell'udito. Molte di queste segnalazioni includevano la somministrazione concomitante di chinidina, che è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). La perdita di udito si risolve di norma alla sospensione del trattamento, può tuttavia persistere in alcuni pazienti.

Pazienti immunocompromessi

La biodisponibilità orale di itraconazolo può essere ridotta in alcuni pazienti immunocompromessi (come pazienti neutropenici, pazienti affetti da AIDS oppure pazienti che si sono sottoposti a trapianto di organo).

Pazienti con micosi sistemiche ad immediato pericolo di vita

A causa delle sue caratteristiche farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2) Itraconazolo 100 mg capsule non è raccomandato come terapia 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 criptococcosi (meningea e non-meningea) e che sono considerati a rischio di ricaduta, il medico dovrebbe valutare l'opportunità di una terapia di mantenimento.

Neuropatia

Se si verifica neuropatia, che può essere attribuita all'itraconazolo, il trattamento deve essere sospeso.

Disturbi del metabolismo dei carboidrati

Questo medicinale contiene saccarosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucralasi- isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Resistenza crociata

In caso di candidosi sistemica, se si sospetta il coinvolgimento di ceppi di Candida resistenti al fluconazolo, non è possibile essere certi che questi siano suscettibili all'itraconazolo, ragion per cui la loro suscettibilità dovrà essere verificata prima dell'inizio della terapia con itraconazolo.

Possibili interazioni

Potenzialmente Itraconazolo può dar luogo a interazioni clinicamente importanti con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

L'itraconazolo non deve essere usato prima di due settimane dopo la sospensione del trattamento con farmaci induttori del CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina, Hypericum perforatum (erba di S.Giovanni)). L'uso di itraconazolo con questi farmaci può portare a livelli plasmatici subterapeutici di itraconazolo e quindi all'insuccesso del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci che interferiscono con l'assorbimento dell'itraconazolo

Farmaci che riducono l'acidità gastrica diminuiscono l'assorbimento di Itraconazolo capsule (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci che agiscono sul metabolismo dell'itraconazolo :

L'itraconazolo è metabolizzato principalmente dal CYP3A4.

Studi di interazione sono stati condotti con rifampicina, rifabutina e fenitoina che sono dei potenti induttori di CYP3A4. Dato che la biodisponibilità di itraconazolo e idrossitraconazolo in questi studi è diminuita al punto che l'efficacia può essere ampiamente ridotta, la combinazione di itraconazolo con questi potenti induttori di questo enzima non è raccomandata. Non sono disponibili studi di interazione con altri induttori di enzimi come carbamazepina, hypericum perforatum (Erba di San Giovanni), fenobarbitale e isoniazide, ma ci si possono aspettare effetti simili. Inoltre non si deve somministrare l'itraconazolo prima di due settimane dalla sospensione del trattamento con qualsiasi farmaco induttore del CYP3A4.

Potenti inibitori di questo enzima come ritonavir, indinavir, sequinavir, sildenafil, tadalafil, alcuni agenti antineoplastici, sirolimus, claritromicina ed eritromicina possono incrementare la biodisponibilità di itraconazolo. .

Effetti dell'itraconazolo sul metabolismo di altri farmaci:

Itraconazolo può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati dalla famiglia enzimatica 3A del citocromo P450. In tale caso si può verificare un aumento e/o un prolungamento dei loro effetti, inclusi quelli indesiderati.

Quando si utilizza in concomitanza un altro farmaco, consultare la sua scheda tecnica per quanto riguarda il suo metabolismo. Dopo l'interruzione del trattamento, i livelli plasmatici di itraconazolo diminuiscono gradualmente, a seconda della dose e della durata del trattamento (vedere paragrafo 5.2). Questo deve essere considerato nel valutare l'effetto inibitorio di itraconazolo su farmaci in co-somministrazione.

Esempi sono:

I seguenti farmaci sono controindicati durante il trattamento con itraconazolo:

- Astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetilmetadolo (levametiladile), mizolastina, pimozide, chinidina, sertindolo e terfenadina sono controindicati durante il trattamento con itraconazolo, in quanto una co-somministrazione può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati con conseguente allungamento dell'intervallo di QT e qualche episodio di torsione di punta.
- Inibitori dell'HMG-CoA riduttasi metabolizzato dal CYP3A4 come l'atorvastatina, la lovastatina e la simvastatina.
- Triazolam e midazolam per via orale.
- Gli alcaloidi dell'ergot come la diidroergotamina, l'ergometrina (ergonovina) l'ergotamina e la metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptan.
- Nisoldipina.

Si raccomanda di prestare attenzione alla co-somministrazione dell'itraconazolo con i calcio antagonisti, a causa di un possibile aumento del rischio di ICC. Oltre alle possibili interazioni farmacocinetiche che coinvolgono il CYP3A4 ed il metabolismo del farmaco, i calcio antagonisti possono avere un effetto inotropo negativo che andrebbe ad aggiungersi a quello dell'itraconazolo.

I seguenti farmaci devono essere utilizzati con cautela e si raccomanda di monitorare i loro livelli plasmatici, gli effetti e gli effetti indesiderati. Il loro dosaggio, dovrebbe essere ridotto, se necessario, se somministrati contemporaneamente a itraconazolo:

- Anticoagulanti orali:

L'itraconazolo può potenziare l'effetto del warfarin. È raccomandato il monitoraggio del tempo di protrombina se tale combinazione viene utilizzata.

- Inibitori della proteasi dell'HIV come ritonavir, indinavir, sequinavir:

Dato che gli inibitori della proteasi dell'HIV sono principalmente metabolizzati dal CYP3A4 ci si aspetta un incremento delle concentrazioni plasmatiche se usati concomitantemente.

Agenti per il trattamento della disfunzione erettile come sildenafil e tadalafil:

L'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di questi farmaci con possibili effetti indesiderati come conseguenza.

- Alcuni agenti antitumorali quali alcaloidi della Vinca, busulfan, docetaxel e trimetrexato:

L'itraconazolo può inibire il metabolismo di questi farmaci. La clearance di busulfan si è ridotta del 20% se somministrato in concomitanza con itraconazolo.

- Calcio antagonisti metabolizzati dal CYP3A4 come diidropiridine e verapamil.

- Alcuni agenti immunosoppressivi: ciclosporina, rapamicina (noto anche come sirolimus) e tacrolimus: (L'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di questi farmaci con possibili effetti indesiderati come conseguenza. La concentrazione plasmatica di ciclosporina, tacrolimus e sirolimus deve essere monitorata se usati assieme con itraconazolo.)
- Alcuni glicocorticoidi come budesonide, desametasone (itraconazolo riduce la clearance del desametasone somministrato per via endovenosa del 68%), fluticasone e metilprednisolone (itraconazolo inibisce il metabolismo del metilprednisolone. È stato osservato un incremento di 4 volte dell'esposizione ed un aumento di 2 volte dell'emivita. Vi è un rischio di effetti collaterali steroidei, in particolare durante un lungo trattamento se la dose non viene adeguata).
- Digossina (per inibizione della glicoproteina P):
L'itraconazolo sembra inibire la P-gp. La somministrazione concomitante della digossina e dell'itraconazolo ha portato ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche della digossina con sintomi della tossicità tipici della digossina. La diminuzione della clearance urinaria della digossina ha suggerito che l'itraconazolo può inibire l'azione della glicoproteina P che trasporta la digossina fuori dalle cellule tubulari renali fino alle urine. I livelli plasmatici di digossina devono essere strettamente monitorati durante la somministrazione concomitante con itraconazolo.
- Agenti per il trattamento della disfunzione erettile come sildenafil e tadalafil:
L'itraconazolo può aumentare i livelli plasmatici di questi farmaci con possibili effetti indesiderati come conseguenza.
- Alprazolam:
Una somministrazione concomitante di itraconazolo e alprazolam porta ad una inibizione del 60% della clearance dell'alprazolam. Un incremento della concentrazione plasmatica può potenziare e prolungare gli effetti ipnotici e sedativi.
- Buspirone:
Una somministrazione concomitante di itraconazolo e buspirone (come singola dose orale) risulta in un incremento significativo (19 volte) nella biodisponibilità. È necessario un adeguamento della dose quando l'itraconazolo e buspirone devono essere somministrati in concomitanza.
- Altri: alfentanil, brotizolam, carbamazepina, cilostazolo, disopiramide, ebastina, fentanile, alofrantina, midazolam IV, reboxetina, repaglinide, rifabutina:
L'importanza della concentrazione aumenta e la rilevanza clinica di questi cambiamenti durante la co-somministrazione con itraconazolo rimane da stabilire.

Non è stata osservata alcuna interazione tra itraconazolo e AZT (zidovudina) e fluvastatina. Itraconazolo non ha dimostrato effetti inducenti sul metabolismo di etinilestradiolo e noretisterone.

Effetti sul legame con le proteine

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che non vi sono interazioni per il legame con le proteine plasmatiche tra itraconazolo e imipramina, propranololo, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamide e sulfametazina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'itraconazolo 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).

Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non sono disponibili informazioni sufficienti 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'utilizzo 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.

Donne in età fertile:

Si raccomanda alle donne in età fertile di utilizzare misure contraccettive durante il trattamento con itraconazolo in capsule e continuarle ad usare fino alla mestruazione successiva al periodo di fine del trattamento con itraconazolo.

Allattamento:

Solo una piccolissima quantità di itraconazolo è escreto nel latte materno. I benefici attesi dalla terapia con itraconazolo devono perciò superare i potenziali rischi dell'allattamento. In caso di dubbio la paziente non deve allattare al seno.

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari deve essere presa in considerazione la possibilità di reazioni avverse, quali capogiri, disturbi visivi e perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.8), che in alcuni casi possono comparire.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella mostra gli effetti indesiderati riscontrati in alcuni studi clinici con itraconazolo capsule e/o segnalati spontaneamente nel periodo successivo alla commercializzazione del farmaco per tutte le formulazioni di itraconazolo.

Approssimativamente il 9% dei pazienti possono avere reazioni avverse durante l'assunzione di itraconazolo. L'incidenza di eventi avversi era maggiore (circa del 15%) specialmente in pazienti che ricevevano un trattamento continuativo prolungato (circa 1 mese). Nell'ambito di studi clinici in cui erano stati arruolati 2104 pazienti affetti da dermatomicosi e onicomicosi e trattati con itraconazolo, le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state di origine gastrointestinale, dermatologica ed epatica.

All'interno di ciascuna divisione del sistema anatomico, le reazioni avverse al farmaco sono ordinate secondo la classificazione delle frequenze riportate, usando la seguente convenzione:

Molto comune (1/10); Comune (da 1/100 a <1/10); non comune (da 1/1.000 a <1/100); Raro (da 1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: leucopenia

Non nota: neutropenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune: ipersensibilità*

Non nota: reazioni allergiche anafilattiche e anafilattoidi, edema angioneurotico, malattia da siero.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: ipokalemia e ipertrigliceridemia

Patologie del sistema nervoso

Non comune: parestesia, cefalea, capogiri

Raro: ipoestesia

Non nota: neuropatia periferica*

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi della vista

Non nota: visione annebbiata e diplopia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: tinnito
Non nota: perdita dell'udito transitoria o permanente*

Patologie cardiache

Non nota: insufficienza cardiaca congestizia*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non nota: edema polmonare

Patologie gastrointestinali:

Comune: dolori addominali, nausea

Non comune: disgeusia, flatulenza, vomito, dispepsia, diarrea e costipazione

Raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Non comune: iperbilirubinemia, aumento dell'alanina transferasi, aumento dell'aspartato amino transferasi

Raro: aumenti reversibili degli enzimi epatici

Non nota: insufficienza epatica acuta letale*, grave epatotossicità*, epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash

Non comune: orticaria, alopecia, prurito

Non nota: necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclastica, fotosensibilità

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: mialgia, artralgia

Patologie renali e urinarie

Raro: pollachiuria

Non nota: incontinenza urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: alterazioni mestruali

Non nota: disfunzioni erettili

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: edema.

Raro: piressia

* Vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di itraconazolo (soluzione orale) è stata valutata in 250 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e i 14 anni che hanno partecipato a cinque studi clinici in aperto. Questi pazienti hanno ricevuto almeno una dose di itraconazolo (soluzione orale) e hanno fornito dati di sicurezza per la profilassi delle infezioni fungine o per il trattamento della candidosi orale o infezioni fungine sistemiche. Sulla base dei dati di sicurezza raccolti da questi studi clinici, le reazioni avverse molto comuni riportate in pazienti pediatrici sono state vomito (36,0%), piressia (30,8%), diarrea (28,4%), infiammazione delle mucose (23,2%), rash (22,8%), dolore addominale (17,2%), nausea (15,6%), ipertensione (14,0%) e tosse (11,2%). La natura delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici è simile a quella osservata in soggetti adulti, ma l'incidenza è maggiore nei pazienti pediatrici.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono dati disponibili.

Possono manifestarsi e diventare più gravi: nausea, dolori addominali, capogiri, cefalea e altri eventi avversi descritti (vedere sezione 4.8). Nel caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto. Entro la prima ora dopo l'ingestione deve essere effettuata una lavanda gastrica. Se ritenuto opportuno può essere somministrato carbone attivo. Itraconazolo non può essere eliminato con emodialisi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmacoterapeutico: antimicotici per uso sistemico, derivati del triazolo.

Codice ATC: J02AC02

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che itraconazolo riduce la sintesi dell'ergosterolo nelle cellule fungine. L'ergosterolo è una componente vitale della membrana cellulare dei funghi. La riduzione della sua sintesi porta alla fine ad un effetto antimicotico.

L'itraconazolo, è un agente antimicotico sostituto del triazolo ed è efficace nelle infezioni causate da dermatofiti (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), lieviti (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., inclusi *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix shenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* e vari altri funghi e lieviti.

Ceppi isolati di *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* e *Candida* spp. resistente al fluconazolo spesso mostrano una suscettibilità diminuita all'itraconazolo.

Itraconazolo non è attivo contro i *Zygomycetes* (quali *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. e *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. E *Scopulariopsis* spp.

Popolazione pediatrica

In studio clinico di fase III non controllato in aperto in 103 pazienti pediatriche neutropeniche di età compresa tra 0 e 14 anni (mediana 5 anni), sono state studiate la tollerabilità e la sicurezza di itraconazolo (soluzione orale) nella profilassi delle infezioni fungine. La maggior parte dei pazienti (78%) è stata sottoposta a trapianto allogenico di midollo osseo per neoplasie ematologiche. Tutti i pazienti hanno ricevuto 5 mg/kg/die di itraconazolo soluzione orale in dose singola o divisa. A causa del disegno dello studio, non è derivata alcuna conclusione formale in materia di efficacia. I più comuni eventi avversi considerati definitivamente o possibilmente correlati all'itraconazolo sono stati vomito, funzionamento anomalo del fegato e dolore addominale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La biodisponibilità orale dell'itraconazolo è massima quando le capsule vengono ingerite immediatamente dopo i pasti. Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte a distanza di 3-4 ore dall'assunzione della dose orale. L'eliminazione dal plasma è bifasica con un'emivita terminale di 1,0-1,5 giorni. Dopo somministrazione cronica, lo stato stazionario viene raggiunto nel giro di 1-2 settimane. Le concentrazioni plasmatiche in stato stazionario di itraconazolo 3-4 ore dopo la somministrazione sono 0,4 microgrammi/ml (100 mg/die), 1,1 microgrammi/ml (200 mg/die) e 2,0 microgrammi/ml (200 mg due volte al giorno). L'assorbimento è pH-dipendente, con un basso assorbimento legato all'aumento di pH gastrico.

Distribuzione:

Il legame dell'itraconazolo alle proteine plasmatiche è del 99,8%. La concentrazione di itraconazolo nel sangue intero è il 60% di quella del plasma. L'assorbimento nel tessuto contenente cheratina, soprattutto quello cutaneo, è fino a 4 volte superiore a quello che avviene nel plasma, e l'eliminazione di itraconazolo è legata alla rigenerazione epidermica. Contrariamente alle concentrazioni plasmatiche, che non sono più rilevabili a distanza di 7 giorni dalla sospensione della terapia, i livelli terapeutici nella cute permangono per 2-4 settimane dopo la sospensione di un trattamento di 4 settimane. La quantità di itraconazolo nella cheratina delle unghie si può misurare già dopo 1 settimana dall'inizio della terapia e persiste per almeno 6 mesi dopo la fine di un trattamento di 3 mesi. L'itraconazolo si trova anche nel sebo e in quantità minori nel sudore.

I livelli terapeutici nel tessuto vaginale persistono per 2 giorni dopo sospensione di un trattamento di 3 giorni alla dose di 200 mg/die e per 3 giorni dopo la sospensione di un trattamento di 1 giorno con una dose di 200 mg mattina e sera.

Metabolismo:

L'itraconazolo viene metabolizzato in modo esteso nel fegato principalmente dall'isoenzima CYP3A4 ad un grande numero di metaboliti. Uno di questi è l'idrossi-itraconazolo, la cui attività antimicotica *in vitro* è paragonabile a quella dell'itraconazolo. I livelli antimicotici misurati mediante biodeterminazione sono circa 3 volte quelli dell'itraconazolo misurati mediante HPLC.

Eliminazione:

L'eliminazione dell'itraconazolo attraverso le feci varia fra il 3 e il 18% della dose. L'eliminazione per via renale è inferiore allo 0,003% della dose. Il 35% circa di una dose viene eliminato sotto forma di metaboliti nell'urina entro una settimana.

Popolazioni speciali:

Compromissione renale: le concentrazioni plasmatiche dell'itraconazolo in soggetti con insufficienza renale possono risultare subterapeutici (vedere sezione 4.2). Itraconazolo non viene rimosso con l'emodialisi.

Compromissione epatica: l'itraconazolo è metabolizzato principalmente dal fegato. L'emivita di eliminazione è comunque significativamente aumentata (vedere sezione 4.2).

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti due studi di farmacocinetica in bambini neutropenici di età compresa tra 6 mesi e 14 anni in cui itraconazolo (soluzione orale) è stato somministrato alla dose di 5 mg/kg una o due volte al giorno. L'esposizione di itraconazolo è stata alquanto più alta 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 entro 3-5 giorni dopo l'inizio del trattamento e sono state mantenute durante il trattamento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali organi bersaglio dell'itraconazolo identificati in studi con animali a dosi ripetute sono: la corteccia surrenalica, il fegato, il sistema dei fagociti mononucleari e alterazioni del metabolismo lipidico che si presentano come cellule xantomatose in vari organi.

Non ci sono segnali di un potenziale mutageno dell'itraconazolo.

In studi preclinici su ratti maschi vi è una maggiore incidenza di sarcoma del tessuto molle che è attribuito ad un aumento nelle reazioni infiammatorie croniche non neoplastiche del tessuto connettivo come conseguenza di un aumento dei livelli di colesterolo e di colesteroli nel tessuto connettivo.

Non vi è evidenza alcuna di un'influenza primaria sulla fertilità quando in trattamento con itraconazolo. L'itraconazolo ad alte dosi si è dimostrato la causa di un aumento legato alla dose della tossicità per la madre, dell'embriotossicità e della teratogenicità in ratti e topi. In ratti la teratogenicità consiste in difetti maggiori dell'apparato scheletrico; in topi consiste in macroglossia ed encefalocele.

In giovani cani è stata osservata una minore densità globale minerale ossea dopo somministrazione cronica di itraconazolo.

In tre studi tossicologici su ratti, l'itraconazolo ha provocato delle malformazioni ossee. Questi difetti indotti includono una ridotta attività piastrinica dell'osso, uno snellimento della zona compatta delle ossa lunghe ed un aumento della fragilità ossea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:

Sfere di zucchero (Saccarosio, amido di mais)

Ipromellosa

Sorbitano stearato

Silice colloidale idrata

Capsule rigide di gelatina:
Corpo/Cappuccio:
Gelatina
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister di PVC/PVDC/alluminio

Blister contenenti 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 e 84 capsule in strips.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 4 capsule	AIC n. 037080.013
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 6 capsule	AIC n. 037080.025
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 8 capsule	AIC n. 037080.037
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 14 capsule	AIC n. 037080.049
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 15 capsule	AIC n. 037080.052
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 18 capsule	AIC n. 037080.064
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 28 capsule	AIC n. 037080.076
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 30 capsule	AIC n. 037080.088
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 50 capsule	AIC n. 037080.090
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 60 capsule	AIC n. 037080.102
Itraconazolo EG 100 mg Capsule rigide, 84 capsule	AIC n. 037080.114

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2014