

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di itraconazolo.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene fino a 179,4 mg di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula allungata di gelatina rigida, rossa, opaca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Candidosi vulvovaginale.
- Candidosi orale
- Dermatomicosi (es. tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea manus)
- Onicomicosi (causate da dermatofiti e lieviti)
- Pityriasis versicolor
- Sporotricosi linfocutanea, paracoccidioidomicosi, blastomicosi (in pazienti immunocompromessi) ed istoplasmosi.
- Itraconazolo può essere usato per trattare pazienti affetti da aspergillosi invasive risultate resistenti o intolleranti ad un'adeguata terapia standard con amfotericina B.

Si deve prestare attenzione alle Linee Guida Ufficiali riguardanti il corretto uso degli agenti antimicotici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti ed adolescenti:*

- Candidosi vulvovaginale: 200 mg al mattino e 200 mg alla sera per un giorno o 200 mg una volta al giorno per 3 giorni.
- Candidosi orale: 100 mg una volta al giorno per 2 settimane
- Tinea corporis/cruris: 100 mg una volta al giorno per 2 settimane
- Tinea pedis/manus: 100 mg una volta al giorno per 4 settimane
- Pityriasis versicolor: 200 mg una volta al giorno per 1 settimana
- Onicomicosi:
  - *Terapia a cicli di trattamento*  
Un ciclo consiste di 200 mg due volte al giorno per 1 settimana (400 mg/die), seguito da un periodo di tre settimane senza trattamento.  
Un totale di 3 cicli viene somministrato per l'onicomicosi delle unghie dei piedi, due cicli sono raccomandati per l'onicomicosi delle unghie delle mani.
  - *Trattamento continuo*  
200 mg/die una volta al giorno per 3 mesi.

- Il risultato del trattamento è visibile solo dopo la fine della somministrazione quando le unghie ricrescono.
- Sporotricosi linfocutanea\*: 100 mg una volta al giorno per 3 mesi.
- Paracoccidioidomicosi\*: 100 mg una volta al giorno per 6 mesi. Non ci sono dati disponibili riguardanti l'efficacia delle capsule di itraconazolo in pazienti con AIDS che assumono questo dosaggio,
- Blastomicosi\*: 100 mg una volta al giorno, possono essere aumentati a 200 mg due volte al giorno, per 6 mesi.
- Istoplasmosi\*: 200 mg una volta al giorno, possono essere aumentati a 200 mg due volte al giorno, per 8 mesi.
- Aspergillosi sistemica: 200 mg una volta al giorno finché la coltura risulta negativa o finché le lesioni sono scomparse. Per l'infezione invasiva iniziare con una dose di 200 mg tre volte al giorno per 4 giorni e poi continuazione con 200 mg due volte al giorno fino a che le colture sono negative o fino a che le lesioni sono scomparse (2-5 mesi di durata) o almeno fino a quando è cessata la neutropenia.

\* I tempi di trattamento specificati sono medi e possono variare a seconda della gravità della malattia o della guarigione clinica e micologica.

Per le infezioni cutanee l'effetto clinico ottimale viene raggiunto 2-4 settimane dopo la cessazione del trattamento e per le infezioni delle unghie dopo 6-9 mesi. Questo avviene perché l'eliminazione di itraconazolo dalla pelle e dalle unghie avviene più lentamente che dal plasma.

#### *Uso nei pazienti con ridotta motilità gastrointestinale*

Quando si trattano pazienti con gravi infezioni fungine o quando si somministra itraconazolo come profilassi antifungina a pazienti con motilità gastrointestinale alterata, il paziente deve essere attentamente monitorato e, ove possibile, deve essere preso in considerazione il monitoraggio terapeutico del farmaco.

#### *Popolazione pediatrica (sotto i 12 anni):*

I dati sull'itraconazolo nei bambini sono limitati per raccomandarne l'uso, a meno che i potenziali benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anziani:*

I dati clinici sull'uso di itraconazolo nei pazienti anziani sono limitati. Si consiglia di utilizzare itraconazolo in questi pazienti solo se si ritiene che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio. 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 (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica:*

L'itraconazolo è principalmente metabolizzato nel fegato. Una lieve diminuzione della biodisponibilità orale è stata osservata in pazienti cirrotici, benché ciò non abbia significatività statistica. L'emivita terminale è risultata lievemente ma significativamente aumentata da un punto di vista statistico. Se necessario la dose deve essere aggiustata. Può essere necessario il monitoraggio dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione renale:*

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo orale in pazienti con insufficienza renale. L'esposizione all'itraconazolo può essere inferiore in alcuni pazienti con insufficienza renale. Una variazione interindividuale considerevole è stata osservata in questi pazienti quando si utilizzava la formulazione in capsule (vedere paragrafo 5.2). Si deve prestare attenzione quando questo farmaco viene somministrato a questa popolazione di pazienti e si può prendere in considerazione la possibilità di regolare la dose. Sulla base di una valutazione dell'efficacia clinica può essere preso in considerazione un aggiustamento della dose o un passaggio a un antifungino alternativo.

#### *Diminuita acidità gastrica:*

L'assorbimento dell'itraconazolo è alterato quando l'acidità gastrica è ridotta. Per informazioni sui pazienti con acloridria o in trattamento con inibitori della secrezione acida o che assumono medicinali che neutralizzano l'acidità, vedere paragrafo 4.4.

L'alterato assorbimento in pazienti con AIDS e neutropenici, può portare a bassi livelli ematici di itraconazolo ed a mancanza di efficacia. In questi casi può essere indicato il monitoraggio dei livelli ematici e se necessario un aggiustamento della dose.

#### Metodo di somministrazione

Le capsule di itraconazolo sono per uso orale.

Le capsule devono essere assunte immediatamente dopo i pasti.

Le capsule devono essere deglutite intere.

### 4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'itraconazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- È controindicata la somministrazione delle capsule di itraconazolo in concomitanza ai seguenti medicinali (vedere paragrafo 4.5):
  - Substrati metabolizzati dal CYP3A4 che possono prolungare l'intervallo QT, ad es. astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetilmetadolo (levometadile), mizolastina, pimozone, chinidina, sertindolo e terfenadinag. La co-somministrazione può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati, e quindi ad un allungamento del QT ed a qualche caso raro di torsione di punta.
  - Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi metabolizzati dal CYP3A4, come atorvastatina, lovastatina e simvastatina,.
  - Triazolam e midazolam orale.
  - Gli alcaloidi dell'ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina).
  - Eletriptan
  - Nisoldipina
- L'itraconazolo non deve essere somministrato a pazienti con evidenza di disfunzione ventricolare, come insufficienza cardiaca congestizia o precedenti di insufficienza cardiaca congestizia, eccetto che per il trattamento di casi a rischio della vita o altre gravi infezioni (vedere paragrafo 4.4)
- L'itraconazolo non deve essere usato durante la gravidanza (eccetto che per casi a rischio della vita) (vedere paragrafo 4.6).

Le donne in età fertile che usano l'itraconazolo devono adottare precauzioni contraccettive. Una contraccezione efficace deve essere continuata fino al periodo mestruale successivo alla fine della terapia con itraconazolo.

### 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Uso nei pazienti con ridotta motilità gastrointestinale

Quando si trattano pazienti con gravi infezioni fungine o quando si somministrano le capsule di itraconazolo come profilassi antifungina a pazienti con motilità gastrointestinale anormale, il paziente deve essere attentamente monitorato e, ove possibile, deve essere preso in considerazione il monitoraggio terapeutico del farmaco.

#### Ipersensibilità crociata

Non vi sono informazioni relative all'ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri agenti antifungini

azolici. Pertanto, si deve usare cautela nel prescrivere itraconazolo a pazienti con ipersensibilità ad altri derivati azolici.

#### Effetti cardiaci

In uno studio con itraconazolo per via endovenosa in soggetti sani, si è osservata una temporanea asintomatica riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro che scompariva prima della successiva infusione. La rilevanza clinica di questa osservazione per le formulazioni orali non è nota.

Itraconazolo ha mostrato di avere un effetto inotropo negativo ed è stato messo in relazione a segnalazioni di scompenso cardiaco congestizio. Lo scompenso cardiaco è stato riportato più frequentemente nei rapporti spontanei con una dose di 400 mg totali/die rispetto a quelli con dosi totali giornaliere minori, suggerendo che il rischio di scompenso cardiaco possa aumentare con la dose totale giornaliera di itraconazolo.

Itraconazolo non deve essere usato in pazienti con scompenso cardiaco congestizio o con una storia di scompenso cardiaco a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi. Questa valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio, deve prendere in considerazione i fattori quali la gravità dell'indicazione, il dosaggio (ad es. la dose totale giornaliera) e i fattori di rischio individuali per lo scompenso cardiaco. Questi fattori di rischio includono malattie cardiache quali malattie ischemiche e valvolari, importanti malattie polmonari, quale la pneumopatia cronica ostruttiva, l'insufficienza renale ed altre malattie edematose. Questi pazienti devono essere informati sui segni e sintomi dello scompenso cardiaco congestizio, devono essere trattati con cautela e sottoposti a controlli sui segni e sintomi di scompenso cardiaco durante il loro trattamento; nel caso si manifestino tali segni e sintomi durante il trattamento, la somministrazione di itraconazolo deve essere interrotta.

I calcio-antagonisti possono avere effetti inotropi negativi che possono essere additivi rispetto a quelli dell'itraconazolo. Inoltre, l'itraconazolo può inibire il metabolismo dei calcio-antagonisti. Pertanto bisogna avere cautela nel somministrare contemporaneamente itraconazolo e agenti calcio-antagonisti (vedere paragrafo 4.5) a causa di un aumentato rischio di scompenso cardiaco.

#### Effetti epatici

Casi molto rari di grave epatotossicità, inclusi alcuni casi fatali di insufficienza epatica acuta, si sono verificati durante l'uso di itraconazolo. La maggior parte di questi casi riguarda pazienti che avevano precedenti malattie epatiche, erano stati trattati per indicazioni sistemiche, avevano altre significative condizioni mediche e/o stavano prendendo altri prodotti medicinali epatotossici. Alcuni pazienti non avevano evidenti fattori di rischio per malattie epatiche. Alcuni di questi casi sono stati osservati entro il primo mese di trattamento, tra cui alcuni entro una settimana. Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere considerato nei pazienti in trattamento con itraconazolo. I pazienti devono essere istruiti a riportare prontamente al medico segni e sintomi che suggeriscono un'epatite, come anoressia, nausea, vomito, affaticamento, dolore addominale o urine scure. In questi pazienti il trattamento deve essere sospeso immediatamente e si deve eseguire un test della funzionalità epatica.

#### Ridotta acidità gastrica

L'assorbimento dell'itraconazolo è alterato quando l'acidità gastrica è ridotta. Nei pazienti trattati con medicinali antiacidi (ad es. idrossido di alluminio), questi devono essere somministrati almeno 2 ore dopo l'assunzione di itraconazolo. Nei pazienti con acloridria, come in certi pazienti con l'AIDS e nei pazienti trattati con inibitori della secrezione acida (ad es. H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica), si consiglia di somministrare Itraconazolo Mylan Generics con una bevanda analcolica gassata con un basso pH.

#### Popolazione pediatrica

I dati clinici sull'uso di itraconazolo in pazienti pediatrici sono limitati. Itraconazolo non deve essere usato in pazienti pediatrici a meno che il potenziale beneficio non superi i potenziali rischi.

#### Anziani

I dati clinici sull'uso di itraconazolo in pazienti anziani sono limitati. Si consiglia di utilizzare le capsule di itraconazolo in questi pazienti solo se si ritiene che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio. 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.

#### Compromissione epatica

I dati disponibili sull'uso di itraconazolo in pazienti con compromissione epatica, sono limitati. Si deve usare cautela quando si somministra itraconazolo a 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 itraconazolo capsule 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).

#### Compromissione renale

I dati disponibili sull'uso di itraconazolo in pazienti con compromissione renale, sono limitati. Si deve usare cautela quando si somministra itraconazolo a questa popolazione di pazienti.

L'esposizione a itraconazolo può essere inferiore in alcuni pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti è stata osservata una considerevole variazione interindividuale quando si utilizza la formulazione in capsule (vedere paragrafo 5.2). Si deve prestare attenzione durante la somministrazione di itraconazolo orale a questa popolazione di pazienti. La biodisponibilità orale dell'itraconazolo può essere minore in pazienti con insufficienza renale. Sulla base di una valutazione dell'efficacia clinica può essere preso in considerazione un aggiustamento del dosaggio o un passaggio a un antifungino alternativo.

#### Perdita dell'udito

Sono stati segnalati casi transitori o permanenti di perdita 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 (ad es. pazienti con neutropenia, con AIDS o con trapianto d'organo), che sono trattati aggressivamente con chemioterapici e antibiotici, la biodisponibilità orale dell'itraconazolo può essere ridotta. Pertanto, si raccomanda di monitorare la concentrazione plasmatica in questi pazienti e di aumentare la dose se necessario.

#### Pazienti con infezioni fungine sistemiche con immediato rischio per la vita

A causa delle caratteristiche farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2), l'itraconazolo non è raccomandato per iniziare la terapia in pazienti con infezioni sistemiche fungine con immediato rischio per la vita.

#### Pazienti con AIDS

Nei pazienti con AIDS trattati per infezioni fungine sistemiche come sporotricosi, blastomicosi, itoplasmosi o criptococcosi (meningee e non meningee) e che sono considerati a rischio di ricaduta, il medico curante deve valutare la necessità del trattamento di mantenimento.

#### Neuropatia

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

### Resistenza crociata

Nella candidosi sistemica, se si sospettano ceppi della specie *Candida* resistenti al fluconazolo, non è detto che questi possano essere ritenuti sensibili all'itraconazolo, in ogni caso test di sensibilità devono essere condotti prima dell'inizio della terapia con itraconazolo.

### Interazioni potenziali

L'itraconazolo ha potenzialmente interazioni clinicamente importanti con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Itraconazolo non deve essere usato entro 2 settimane dall'interruzione del trattamento di agenti che inducono il CYP-3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, *Hypericum perforatum* (Erba di S. Giovanni)). L'uso di itraconazolo con questi farmaci può portare a livelli plasmatici sub-terapeutici di itraconazolo e pertanto ad inefficacia.

### Sostituibilità

Non è raccomandata la sostituibilità tra itraconazolo capsule e itraconazolo 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.

L'uso a lungo termine (più di 6 mesi consecutivi o più di 6 mesi cumulativi) non è raccomandato a meno che non vi siano altre possibili alternative terapeutiche.

### Patologie del metabolismo dei carboidrati

Itraconazolo contiene saccarosio.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **1. Prodotti medicinali che influenzano l'assorbimento dell'itraconazolo**

I farmaci che riducono l'acidità gastrica, alterano l'assorbimento dell'itraconazolo (vedere paragrafo 4.4).

### **2. Prodotti medicinali che influenzano il metabolismo dell'itraconazolo**

Itraconazolo viene prevalentemente metabolizzato dal CYP3A4.

Sono stati condotti studi di interazione con rifampicina, rifabutina e fenitoina che sono potenti induttori del CYP3A4. La biodisponibilità di itraconazolo e idrossi-itraconazolo è diminuita in misura tale che l'efficacia può essere considerevolmente ridotta. Pertanto, si raccomanda di non associare itraconazolo a questi potenti induttori enzimatici. Non sono disponibili dati da studi formali con altri induttori enzimatici, come carbamazepina, *Hypericum perforatum* (Erba di S. Giovanni), fenobarbital ed isoniazide, ma simili effetti devono essere previsti. Potenti inibitori di questo enzima, come ritonavir, indinavir, claritromicina ed eritromicina, possono aumentare la biodisponibilità dell'itraconazolo.

### **3. Effetti dell'itraconazolo sul metabolismo di altri prodotti medicinali**

3.1 Itraconazolo può inibire il metabolismo di prodotti medicinali metabolizzati dalla famiglia del citocromo 3A. Questo può causare un aumento e/o un prolungamento dei loro effetti, inclusi gli effetti indesiderati. Quando si usano medicinali concomitanti i rispettivi fogli illustrativi devono essere consultati per informazione sulle vie metaboliche. Dopo la sospensione del trattamento, le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo diminuiscono gradualmente, secondo la dose e la durata del trattamento (vedere paragrafo

5.2). Questo deve essere tenuto in considerazione quando si valuta l'effetto inibitorio dell'itraconazolo sui farmaci co-somministrati.

Esempi sono:

*I seguenti medicinali sono controindicati con itraconazolo*

- Astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, chinidina, levacetilmetadolo (levometadil), mizolastina, pimozide, sertindolo e terfenadina sono controindicati con itraconazolo poiché la co-somministrazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati, che può portare al prolungamento dell'intervallo QT ed in rari casi a torsione di punta;
- Inibitori della HMG-CoA-reduttasi metabolizzati dal CYP3A4, come atorvastatina, lovastatina e simvastatina;
- Triazolam e midazolam per via orale;
- Alcaloidi dell'ergot, come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptan.
- Nisoldipina.

Si deve usare cautela quando si somministra itraconazolo assieme ai calcio antagonisti a causa dell'aumento del rischio di insufficienza cardiaca congestizia. Oltre alle possibili interazioni farmacocinetiche che riguardano i farmaci metabolizzati dal CYP3A4, i calcio-antagonisti possono avere effetti inotropi negativi che possono essere additivi rispetto a quelli dell'itraconazolo.

*I seguenti farmaci devono essere usati con cautela e devono essere monitorate le loro concentrazioni plasmatiche e gli effetti clinici o indesiderati. Se co-somministrati con itraconazolo i loro dosaggi devono essere ridotti se necessario:*

- Anticoagulanti orali;
- Inibitori dell'HIV-proteasi, come indinavir, ritonavir e saquinavir;
- Alcuni agenti antineoplastici, come busulfan, docetaxel, trimetrexato ed alcaloidi della vinca;
- Calcio-antagonisti metabolizzati dal CYP3A4, come le diidropiridine ed il verapamil;
- Alcuni agenti immunosoppressori: ciclosporina, rapamicina (noto anche come sirolimus) e tacrolimus;
- Alcuni glucocorticosteroidi come budesonide, desametasone, fluticasone e metilprednisolone;
- Digossina (attraverso l'inibizione della P-glicoproteina);
- Altri: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirone, carbamazepina, cilostazolo, disopiramide, ebastina, fentanil, alofantrina, midazolam e.v., reboxetina, repaglinide, rifabutin.

La somministrazione concomitante di itraconazolo e loperamide, un substrato del CYP3A4, CYP2C8 e glicoproteina-P, comporta un aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici della loperamide. Poiché questo aumento non è associato con un effetto misurato sul sistema nervoso centrale, la rilevanza clinica di questa interazione farmacocinetica non è nota.

3.2 Non sono state osservate interazioni dell'itraconazolo con la zidovudina (AZT) e la fluvastatina. Non sono stati osservati effetti induttivi dell'itraconazolo sul metabolismo dell'etinilestradiolo e del noretisterone. Uno studio di interazione farmacocinetica con itraconazolo (200 mg al giorno per 16 giorni) e una singola assunzione (al giorno 15) di un contraccettivo orale contenente 1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo, dimostra che la C<sub>max</sub> di questi componenti non è stata significativamente aumentata; l'AUC è aumentata del 37% e del 25% rispettivamente. Ciò significa che non è previsto nessun cambiamento per l'azione dei contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo e noretisterone se combinati con itraconazolo.

#### **4. Effetti sul legame con le proteine**

Studi *in vitro* hanno mostrato che non vi sono interazioni sul legame con le proteine plasmatiche tra itraconazolo e imipramina, propranololo, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamide e sulfametazina.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### *Gravidanza*

Itraconazolo non deve essere somministrato durante la gravidanza eccetto che in casi con rischio per la vita e quando il beneficio potenziale per la madre supera il potenziale danno per il feto (vedere paragrafo 4.3). In studi sugli animali itraconazolo ha mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Si dispone di informazioni limitate sull'uso di itraconazolo in gravidanza. Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione, sono stati riportati casi di anomalie congenite. Questi casi includono malformazioni scheletriche, del tratto genito-urinario, cardiovascolari ed oftalmiche ed anche malformazioni cromosomiche multiple. Una correlazione con itraconazolo non è stata stabilita. Dati epidemiologici sull'esposizione ad itraconazolo durante il primo trimestre di gravidanza, principalmente in pazienti trattate a breve termine per una candidasi vulvo-vaginale, non hanno mostrato un aumento del rischio di malformazioni rispetto ai controlli non esposti ad agenti teratogeni noti.

##### *Donne in età fertile*

Le donne in età fertile che assumono itraconazolo devono usare precauzioni contraccettive. Una contraccezione efficace deve essere continuata fino al periodo mestruale successivo alla fine della terapia con itraconazolo.

##### *Allattamento*

Itraconazolo è escreto nel latte materno in quantità limitate. Pertanto, i benefici attesi dalla terapia con itraconazolo devono essere valutati rispetto al potenziale rischio dell'allattamento. In caso di dubbio la paziente non deve allattare.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti di itraconazolo sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si è alla guida di veicoli e si usano macchinari bisogna tener conto che in alcuni casi può manifestarsi la possibilità di effetti indesiderati come vertigini, disturbi visivi e perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati durante il trattamento con itraconazolo capsule identificati negli studi clinici e/o derivanti da segnalazioni spontanee sono mal di testa, dolore addominale e nausea. Gli effetti indesiderati 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 degli effetti indesiderati per le frequenze e per gli altri effetti indesiderati osservati. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per informazioni aggiuntive sugli altri effetti indesiderati gravi.

Gli effetti indesiderati elencati nella tabella seguente derivano da studi clinici in aperto e in doppio cieco con itraconazolo capsule che hanno coinvolto 8.499 pazienti nella terapia delle dermatomicosi e onicomicosi e da segnalazioni spontanee.

La tabella che segue presenta le reazioni avverse per classi sistemico-organiche. All'interno di ogni classe sistemico-organica gli effetti indesiderati sono ordinati in base alla frequenza con cui si manifestano secondo la seguente convenzione: molto comuni (1/10), comuni (1/100, < 1/10), non comuni (1/1.000, <



1/100), rari (1/10.000, <1/1.000), molto rari (<1/10.000).

<b>Reazioni avverse</b>	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<i>Non comune</i>	Sinusite, infezione al tratto respiratorio superiore, rinite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Raro</i>	Leucopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Non comune</i>	Ipersensibilità*
<i>Raro</i>	Reazioni anafilattiche, edema angioneurotico, malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
<i>Raro</i>	Ipertrigliceridemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Comune</i>	Cefalea
<i>Raro</i>	Parestesia, ipoestesia, disgeusia
<b>Patologie dell'occhio</b>	
<i>Raro</i>	Disturbi visivi (compresi diplopia e visione offuscata)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<i>Raro</i>	Tinnito, perdita dell'udito transitoria o permanente*
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Raro</i>	Scompenso cardiaco congestizio*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Raro</i>	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
<i>Comune</i>	Dolore addominale, nausea
<i>Non comune</i>	Vomito, diarrea, stipsi, dispepsia, flatulenza
<i>Raro</i>	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
<i>Non comune</i>	Anormale funzionalità epatica
<i>Raro</i>	Grave epatotossicità (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale)*, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Comune</i>	Eruzione cutanea
<i>Non comune</i>	Orticaria, prurito
<i>Raro</i>	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclastica, fotosensibilità, alopecia, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie renali ed urinarie	
<i>Raro</i>	Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Non comune</i>	Disturbo mestruale
<i>Raro</i>	Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Raro	Edema
Esami diagnostici	
Raro	Aumento della creatinfosfochinasi ematica

\* vedere paragrafo 4.4

#### Descrizione degli effetti indesiderati selezionati

La seguente lista di effetti indesiderati associati ad itraconazolo che sono state riportati negli studi clinici con itraconazolo sciroppo e per via endovenosa, 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, tremori

**Patologie cardiache:** insufficienza cardiaca, insufficienza ventricolare sinistra, tachicardia

**Patologie vascolari:** ipertensione, ipotensione

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** edema polmonare, disfonia, tosse

**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, dolore toracico, 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 Glutamil Transferasi, aumento degli enzimi epatici, analisi delle urine anormali.

\* Vedere paragrafo 4.4

#### 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 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 degli effetti indesiderati nei pazienti pediatrici è simile a quanto osservato nei 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Le reazioni avverse riportate a seguito di sovradosaggio sono generalmente le stesse riportate con l'uso di itraconazolo (vedere paragrafo 4.8).

### Trattamento

In caso di sovradosaggio devono essere adottate misure di supporto. Entro la prima ora dall'ingestione può essere praticata una lavanda gastrica. Se ritenuto appropriato può essere somministrato carbone attivo.

Itraconazolo non è rimosso con l'emodialisi.

Non è disponibile un antidoto specifico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici.

Codice ATC: J02A C02.

Itraconazolo è un composto triazolico sintetico con azione antimicotica contro dermatofiti, lieviti, *Aspergillus* spp. ed altri miceti patogeni.

### Meccanismo d'azione

Itraconazolo inibisce la biosintesi dell'ergosterolo, il più importante sterolo della membrana cellulare di lieviti e miceti, a concentrazioni di solito tra  $\leq 0,025$  e  $0,8 \mu\text{g/ml}$ . Questo causa cambiamenti della permeabilità e dei componenti lipidici della membrana.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il rapporto farmacocinetica/farmacodinamica non è ben noto per itraconazolo, il quale è simile ad altri triazolici. Ciò significa che la farmacocinetica degli antimicotici non è chiara.

### Meccanismo di resistenza

La resistenza di lieviti agli azoli sembra svilupparsi lentamente ed è spesso il risultato di varie mutazioni genetiche. Sono stati descritti i seguenti meccanismi:

- sovraespressione di ERG11, il gene che contiene il codice genetico per 14 alfa-demetilasi (l'enzima bersaglio)
- mutazioni puntiformi in ERG11 che portano ad una ridotta affinità della 14 alfa-demetilasi all'itraconazolo
- sovraespressione del "trasportatore del farmaco" che porta a una significativa perdita di itraconazolo dalle cellule di lievito (cioè l'itraconazolo non è in grado di raggiungere il suo obiettivo)
- resistenza crociata. La resistenza crociata tra membri della classe degli azoli è stata osservata in specie *Candida*, anche se la resistenza da un solo membro della classe non significa necessariamente che l'organismo sarà resistente anche ad altri azoli.

### Breakpoints

I breakpoints non sono ancora stati stabiliti per l'itraconazolo contro i lieviti utilizzando i metodi EUCAST.

Sono stati determinati solo i breakpoints per l'itraconazolo nei confronti delle specie *Candida* per le infezioni da lieviti superficiali utilizzando i metodi CLSI. I valori di soglia CLSI sono: sensibili a  $< 0.125 \text{ mg/l}$  e resistente a  $> 1 \text{ mg/l}$ .

La comparsa di resistenza acquisita può variare per alcune specie geograficamente e nel tempo. E' auspicabile l'informazioni su resistenza locale, in particolare per quanto riguarda il trattamento delle infezioni gravi. Se necessario, il parere di esperti dovrebbe essere ottenuto se la resistenza locale si sta verificando così di frequente che l'utilizzo dell'agente è in dubbio per almeno alcuni tipi di infezione.

La sensibilità *in vitro* dei lieviti all'itraconazolo dipende dalla quantità dell'inoculazione, la temperatura di incubazione, la fase di crescita del lievito e dal tipo di terreno di coltura utilizzato. La concentrazione inibitoria minima di itraconazolo può quindi variare in modo significativo.

La sensibilità nella seguente tabella si riferisce al MIC<sub>90</sub> <1 mg di itraconazolo/l. Non vi è alcuna correlazione tra la sensibilità *in vitro* e l'efficacia clinica.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffeii</i>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>
<b>Organismi con ereditata resistenza</b>
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium prolificans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

<sup>1</sup> Questi organismi possono essere riscontrati in pazienti che hanno viaggiato al di fuori dell'Europa.

<sup>2</sup> C'è stato un rapporto di ceppi itraconazolo-resistenti di *Aspergillus fumigatus*.

<sup>3</sup> Sensibilità moderata a seconda della natura.

## 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 (capsula). A causa della sua farmacocinetica non-lineare, l'itraconazolo si accumula nel plasma per somministrazione ripetute. 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*

L'itraconazolo è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. I picchi plasmatici di itraconazolo si raggiungono in 2-5 ore dopo l'assunzione di una dose orale (capsula). La biodisponibilità orale assoluta dell'itraconazolo è circa il 55%. La biodisponibilità massima dopo assunzione orale si ottiene se l'itraconazolo viene assunto immediatamente dopo un pasto.

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 itraconazolo capsule viene somministrato insieme ad una bevanda acida (come una cola non dietetica). Quando itraconazolo 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 itraconazolo capsule viene somministrato da solo (vedere paragrafo 4.5).

### *Distribuzione*

Il legame di itraconazolo con le proteine plasmatiche è del 99,8% con albumina poiché componente di legame primario (99,6% per il metabolita idrossilato). 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, tuttavia è stata dimostrata l'efficacia contro le infezioni nel liquido cerebrospinale.

### *Biotrasformazione*

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.

### *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 radiomarcata, 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 con 6 partecipanti alla sperimentazione sani e 12 partecipanti alla sperimentazione con cirrosi. Hanno ricevuto una dose singola di 100 mg di itraconazolo in capsule. Una riduzione statisticamente significativa della media  $C_{max}$  (47%) e un duplice aumento dell'emivita di eliminazione ( $37 \pm 17$  vs  $16 \pm 5$  ore) di itraconazolo è stato osservato nei partecipanti allo studio con cirrosi rispetto ai partecipanti alla sperimentazione sani. L'esposizione totale all'itraconazolo, basata sull'AUC, era tuttavia simile nei pazienti con cirrosi e nei soggetti sani. Non ci sono dati disponibili riguardanti l'uso a lungo termine di itraconazolo in pazienti con cirrosi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Insufficienza renale*

L'itraconazolo è largamente convertito metabolicamente e meno dell'1% della dose somministrata viene escreta con le urine come immodificata o come idrossimetabolita attivo. Un effetto significativo della funzionalità renale ridotta sulla farmacocinetica non è quindi previsto. Tuttavia, ci sono pochi dati disponibili relativi all'uso orale di itraconazolo in pazienti con insufficienza renale. Deve essere usata cautela se il medicinale è stato somministrato a questa popolazione di pazienti.

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 ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  and  $AUC_{0-8h}$ ). 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  $CrCl$  50-79 ml/min), moderata (definita in questo studio come  $CrCl$  20-49 ml/min) e grave insufficienza renale (definita in questo studio come  $CrCl$  <20 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).

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. 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**

Studi di tossicità subacuta e cronica hanno mostrato effetti indesiderati su adrenali, fegato e ovaie di ratti femmina. Il metabolismo dei grassi è risultato alterato nei ratti. Studi non clinici non hanno indicato una capacità di indurre mutazioni genetiche. Effetti tossici clinicamente rilevanti sono comparsi a livelli plasmatici. La rilevanza clinica degli effetti osservati negli animali non è nota.

In studi preclinici in ratti maschi, vi è stata una più elevata incidenza di sarcoma dei tessuti molli dopo 2 anni di trattamento. Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

Non vi è evidenza di influenza primaria sulla fertilità durante il trattamento con itraconazolo. Itraconazolo è risultato causare un aumento dose-dipendente della tossicità materna, embriotossicità e teratogenicità in ratti e topi a dosi elevate. Nei ratti la teratogenicità consiste in difetti scheletrici maggiori e nel topo in encefalocele e macroglossia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula:  
sfere di zucchero (saccarosio/amido di mais)  
ipromellosa (E464)  
sorbitano stearato (E491)  
silice colloidale idrata (E551)

Capsula: cappuccio/corpo:  
gelatina  
titanio diossido (E171)  
ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.



#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC/alluminio.

Confezione di blister contenenti: 4, 6, 7, 8, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 140, 150, 200, 250, 280, 300, 500 o 1000 capsule rigide.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

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

037122013 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 4 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122025 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 6 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122037 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 7 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122049 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 8 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122052 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 10 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122064 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 14 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122076 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 15 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122088 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 18 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122090 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 20 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122102 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122114 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122126 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 50 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122138 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 56 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122140 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122153 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 84 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122165 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122177 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 140 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122189 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 150 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122191 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 200 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122203 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 250 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122215 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 280 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122227 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 300 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122239 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 500 capsule in blister PVC/PVDC/AL  
037122241 Itraconazolo Mylan Generics 100 mg capsule rigide, 1000 capsule in blister PVC/PVDC/AL

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

Dicembre 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco