RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
TRAZER 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni capsula contiene: principio attivo: itraconazolo 100 mg.
Eccipiente con effetti noti: saccarosio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
TRAZER è indicato per le seguenti infezioni micotiche:
Micosi superficiali: candidosi vulvovaginale, pityriasis versicolor, dermatofitosi, candidosi orale e cheratite fungina. Onicomicosi sostenute da dermatofiti e/o lieviti.
Micosi sistemiche: aspergillosi e candidosi, criptococcosi (compresa la meningite criptococcica), istoplasmosi, sporotricosi (compresa la sporotricosi linfocutanea/cutanea), paracoccidioidomicosi, blastomicosi e altre rare micosi sistemiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Modo di somministrazione
AI 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
II 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 oppure 200 mg 2 volte al giorno	3 giorni 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 micologici ottimali sono raggiunti 2-4 settimane dopo la fine del ciclo di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Indicazione	*Dose*	*Durata media*	*Osservazioni*
Aspergillosi	200 mg 1 volta al giorno	2-5 mesi	200 mg b.i.d. nel caso di infezioni invasive o disseminate
Candidosi	100-200 mg 1 volta al giorno	3 settimane - 7 mesi	
Criptococcosi non meningea	200 mg 1 volta al giorno	2 mesi – 1 anno	Terapia di mantenimento: 200 mg/giorno
Meningite criptococcica	400 mg 1 volta al giorno		
Istoplasmosi	da 100 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	8 mesi	
Sporotricosi	100 mg 1 volta al giorno	3 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	

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità 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 TRAZER. (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Questi includono:

Analgesici; anestetici
Alcaloidi dell'Ergot (per es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)
Antibatterici per uso sistemico; Antimicotici, Antimicotici per uso sistemico
Isavuconazolo
Antielmintici; Antiprotozoari
Alofantrina
Antistaminici per uso sistemico
Astemizolo Mizolastina Terfenadina
Agenti antineoplastici
Irinotecan
Agenti antitrombotici
Dabigatran Ticagrelor

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Antivirali per uso sistemico
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o senza Dasabuvir)
Sistema cardiovascolare (Agenti sul sistema renina-angiotensina; Antipertensivi; Agenti beta bloccanti; Bloccanti i canali del calcio; Terapia cardiaca; Diuretici)
Aliskiren Dronedarone Nisoldipina Bepridil Eplerenone Chinidina Disopiramide Ivabradina Ranolazina Dofetilide Lercanidipina Sildenafil (ipertensione polmonare)
Farmaci gastrointestinali, inclusi Antidiarroici, Agenti Antiinfiammatori/Anti-infettivi intestinali; Antiemetici e Antinausea; Farmaci per la costipazione; Farmaci per disturbi gastrointestinali funzionali
Cisapride Domperidone Naloxegolo
Agenti che modificano i lipidi
Lovastatina Lomitapide Simvastatina
Psicoanalettici; Psicolettici (es. antipsicotici, ansiolitici ed ipnotici)
Lurasidone Pimozide Sertindolo Midazolam (orale) Quetiapina Triazolam
Urologici
Avanafil Darifenacina Solifenacina (in pazienti con compromissione renale grave o con compromissione epatica da moderata a grave) Dapoxetina Fesoterodina (in pazienti con compromissione renale o epatica da moderata a grave) Vardenafil (in pazienti con età superiore a 75 anni).
Medicinali vari ed altre sostanze
Colchicina (in pazienti con compromissione renale o epatica) Eliglustat (in pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 (PM), metabolizzatori intermedi (IM) del CYP2D6 o metabolizzatori estensivi (EM) che assumono un inibitore del CYP2D6 forte o moderato).

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

TRAZER 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Ipersensibilità crociata
Sono disponibili informazioni limitate sulla ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri agenti antimicotici azolici. È necessaria cautela nella prescrizione di TRAZER capsule ai pazienti con ipersensibilità ad altri azoli. Nel trattamento delle infezioni della cute (ad es. pityriasis versicolor, dermatofitosi) di lieve entità e di ridotta estensione è opportuno considerare l'impiego di un prodotto per uso topico prima di iniziare un trattamento orale.

Effetti cardiaci
In uno studio su 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 ed 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.

TRAZER 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) e i fattori di rischio individuali per insufficienza cardiaca congestizia. Questi fattori di rischio comprendono patologie cardiache, come la patologia ischemica e valvolare; patologia polmonare significativa come la malattia polmonare cronica ostruttiva; insufficienza renale e altri disordini edematosi. Questi pazienti devono essere informati riguardo ai segni e ai sintomi della insufficienza cardiaca congestizia, trattati con attenzione e monitorati durante il trattamento per quanto riguarda segni e sintomi della insufficienza cardiaca congestizia. Se questi segni o sintomi dovessero apparire durante il trattamento, TRAZER 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 itraconazolo si sono verificati casi molto rari di grave epatotossicità inclusi alcuni casi fatali di insufficienza epatica acuta. La maggior parte di questi casi hanno 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 TRAZER deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità epatica. I pazienti devono essere istruiti a segnalare prontamente al proprio medico segni e sintomi indicativi di epatite quali anoressia, nausea, vomito, affaticamento, 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 TRAZER è fortemente sconsigliato a meno

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 TRAZER 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 TRAZER 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). I farmaci antiacidi (p.e. idrossido di alluminio) devono essere somministrati almeno due ore dopo l'assunzione di TRAZER. Nei pazienti con acloridria, come alcuni pazienti con AIDS o pazienti in trattamento con farmaci antisecretori (p.e. H_2 antagonisti, inibitori della pompa protonica) è consigliabile somministrare TRAZER con una bevanda contenente cola.

Uso nei bambini
I dati clinici sull'uso di TRAZER nei pazienti pediatrici sono limitati. L'uso di TRAZER 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 TRAZER nei pazienti anziani sono limitati. TRAZER 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
È stata riportata perdita transitoria o permanente dell'udito in pazienti trattati con itraconazolo. Molte di queste segnalazioni hanno riportato la somministrazione contemporanea di chinidina che è controindicata (vedere 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 TRAZER può risultare diminuita.

Pazienti con micosi sistemiche ad elevato pericolo di vita
A causa delle sue caratteristiche farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2) il TRAZER non è raccomandato come terapia antimicotica iniziale in pazienti ad elevato 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 curante dovrebbe 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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

inferiore ai 16 anni. Se un paziente affetto da fibrosi cistica non ha risposto a TRAZER, bisogna prendere in considerazione il passaggio ad una terapia alternativa.

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

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.

Potenziali 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. Sono elencati al paragrafo 4.3 e al 4.5 i medicinali controindicati, non raccomandati o raccomandati per l'uso con cautela in associazione ad itraconazolo.

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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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. L'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, un inibitore della glicoproteina-P e un inibitore della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP). L'itraconazolo può modificare la farmacocinetica di altre sostanze che condividono questa via metabolica o queste vie di trasporto delle proteine.

Esempi di medicinali che possono avere un impatto sulla concentrazione plasmatica dell'itraconazolo sono presentati per classe di farmaco nella Tabella 1 riportata di seguito. Esempi di medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere influenzata dall'itraconazolo, sono presentati nella Tabella 2 riportata di seguito. A causa del numero di interazioni, non sono incluse le modifiche potenziali nella sicurezza o nell'efficacia dei farmaci che interagiscono. Fare riferimento alle informazioni di prescrizione del farmaco che interagisce per maggiori informazioni.
Le interazioni descritte in queste tabelle sono classificate come controindicate, non raccomandate o da usare con cautela con itraconazolo tenendo conto dell'entità dell'aumento della concentrazione e del profilo di sicurezza del medicinale interagente (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4 per ulteriori informazioni). La potenziale interazione dei medicinali elencati è stata valutata sulla base di studi di farmacocinetica sull'uomo con itraconazolo, e/o studi di farmacocinetica sull'uomo con altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo) e/o dati in vitro:
• "Controindicato": in nessun caso il medicinale deve essere co-somministrato con itraconazolo e per le due settimane successive all'interruzione del trattamento con itraconazolo.
• "Non raccomandato": l'uso del medicinale deve essere evitato durante e per due settimane dopo l'interruzione del trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi potenzialmente aumentati degli effetti indesiderati. Se non si può evitare la co-somministrazione, si raccomanda un monitoraggio clinico dei segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o indesiderati del medicinale co-somministrato e, se necessario, di ridurre la dose o interrompere il trattamento. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica del medicinale co-somministrato.
• "Usare con cautela": si raccomanda un attento monitoraggio quando il medicinale è co-somministrato con itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o indesiderati del medicinale interagente e, se necessario, di ridurre la dose. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica del medicinale co-somministrato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le interazioni elencate in queste tabelle sono state caratterizzate in studi condotti con le dosi raccomandate di itraconazolo.
Tuttavia, l'entità dell'interazione può dipendere dalla dose di itraconazolo somministrata. Può manifestarsi un'interazione più forte a una dose superiore o con un intervallo di somministrazione più breve. L'estrapolazione di questi risultati con altri scenari di somministrazione o altri farmaci deve essere effettuata con cautela.
Al termine del trattamento, le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo diminuiscono a una concentrazione quasi non rilevabile entro 7-14 giorni, a seconda della dose e della durata del trattamento. Nei pazienti con cirrosi epatica o nei soggetti che ricevono inibitori di CYP3A4, la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche può essere ancora più graduale. Ciò è particolarmente importante quando si inizia la terapia con farmaci il cui metabolismo è interessato da itraconazolo (vedere paragrafo 5.2).
Tabella 1: esempi di medicinali che possono influire sulla concentrazione plasmatica dell'itraconazolo, presentati per classe farmacologica

Prodotto medicinale (dose singola per via orale [PO] salvo se diversamente indicato) nella classe	**Effetto atteso/potenziale sui livelli dell'itraconazolo** (↑ = **aumento; ↔ = nessun cambiamento; ↓ = diminuzione)**	**Commento clinico (vedere sopra per ulteriori informazioni e vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4)**
Antibatterici per uso sistemico; antimicobatterici		
lsoniazide	Anche se non studiato direttamente, è probabile che isoniazide diminuisca le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato
Rifampicina PO 600 mg OD	Itraconazolo, AUC ↓	Non raccomandato
Rifabutina PO 300 mg OD	Itraconazolo, C_{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Non raccomandato
Ciprofloxacina PO 500 mg BID	Itraconazolo, C_{max} ↑ 53%, AUC ↑ 82%	Usare con cautela
Eritromicina 1 g	Itraconazolo, C_{max} ↑ 44%, AUC ↑ 36%	Usare con cautela
Claritromicina PO 500 mg BID	Itraconazolo, C_{max} ↑ 90%, AUC ↑ 92%	Usare con cautela
Antiepilettici		
Carbamazepina, fenobarbital	Anche se non studiati direttamente, questi medicinali possono diminuire le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato
Fenitoina PO 300 mg OD	ltraconazolo , C_{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% ldrossi-itraconazolo, C_{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Non raccomandato
Agenti antineoplastici		
ldelalisib	Anche se non studiato direttamente, idelalisib può aumentare le concentrazioni di itraconazolo.	Usare con cautela
Antivirali per uso sistemico		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o senza dasabuvir)	Anche se non studiati direttamente, si prevede che questi medicinali aumentino le concentrazioni di itraconazolo.	Controindicato
Efavirenz 600 mg	Itraconazolo, C_{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39%; ldrossi-itraconazolo, C_{max} ↓ 35%, AUC	Non raccomandato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	↓ 37%	
Nevirapina PO 200 mg OD	Itraconazolo, C_{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Non raccomandato
Cobicistat, Darunavir (potenziato), Elvitegravir (potenziato con ritonavir), Fosamprenavir (potenziato con ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (potenziato con ritonavir)	Anche se non studiati direttamente, si prevede che questi medicinali aumentino le concentrazioni di itraconazolo.	Usare con cautela
Indinavir PO 800 mg TID	Concentrazione di itraconazolo ↑	Usare con cautela
Calcio-antagonisti		
Diltiazem	Anche se non studiato direttamente, diltiazem può aumentare la concentrazione di itraconazolo.	Usare con cautela
Medicinali per disturbi correlati all'acidità		
Antiacidi (alluminio, calcio, magnesio o bicarbonato di sodio), Antagonisti del recettore H_2 (ad es. cimetidina ranitidina), inibitori della pompa protonica (ad es. lansoprazolo omeprazolo, rabeprazolo)	Itraconazolo, C_{max} ↓, AUC ↓	Usare con cautela
Sistema respiratorio: altri prodotti per il sistema respiratorio		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Concentrazione di itraconazolo ↓	Non raccomandato
Varie		
Erba di San Giovanni *(Hypericum perforatum)*	Anche se non studiata direttamente, l'erba di San Giovanni può diminuire le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato

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

Prodotto medicinale (dose singola per via orale [PO] salvo se diversamente indicato) nella classe	**Effetto atteso/potenziale sui livelli dei medicinali (↑ = aumento; ↔ = nessun cambiamento; ↓ = diminuzione)**	**Commento clinico (vedere sopra per ulteriori informazioni e vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4)**
Analgesici, anestetici		
Alcaloidi dell'ergot (ad es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicati
Eletriptan, fentanil	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Alfentanil, buprenorfina (ev e sublinguale), cannabinoidi, metadone, sufentanil	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Oxicodone PO 10 mg	Oxicodone PO: C_{max} ↑ 45%, AUC ↑ 2,4 volte	Usare con cautela
Oxicodone ev 0,1 mg/kg	Oxicodone ev: AUC ↑ 51%	Usare con cautela
Antibatterici per uso sistemico, antimicobatterici, antimicotici per uso sistemico		
Isavuconazolo	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le	Controindicato

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	concentrazioni di isavuconazolo.	
Bedaquilina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di bedaquilina.	Non raccomandato
Rifabutina PO 300 mg OD	Concentrazione di rifabutina ↑ (portata non nota)	Non raccomandato
Claritromicina PO 500 mg BID	Concentrazione di claritromicina ↑	Usare con cautela
Delamanid	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di delamanid.	Usare con cautela
Antiepilettici		
Carbamazepina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di carbamazepina.	Non raccomandato
Agenti antinfiammatori ed antireumatici		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam, C_{max} ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Usare con cautela
Antielmintici; antiprotozoari		
Alofantrina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di alofantrina.	Controindicato
Artemeter-Lumefantrina, praziquantel	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Chinina 300 mg	Chinina, C_{max} ↔, AUC ↑ 96%	Usare con cautela
Antistaminici per uso sistemico		
Astemizolo, mizolastina, terfenadina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Ebastina 20 mg	Ebastina, C_{max} ↑ 2 , 5 volte , AUC ↑ 6,2 volte Carabastina, C_{max} ↔, AUC ↑ 3,1 volte	Non raccomandato
Bilastina, rupatidina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Agenti antineoplastici		
Irinotecan	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di irinotecan e del suo metabolita attivo.	Controindicato
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, everolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, temsirolimus, trabectedina , trastuzumab emtansina, alcaloidi della vinca (ad es. vinflunina, vinorelbina)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali, ad eccezione di cabazitaxel e regorafenib. Non è stata osservata alcuna modifica statisticamente significativa nell'esposizione a cabazitaxel, ma un'elevata variabilità nei risultati. Si prevede che l'AUC di regorafenib diminuisca (secondo la stima della parte attiva)	Non raccomandato
Cobimetinib 10 mg	Cobimetinib, C_{max} ↑ 3,2 volte, AUC ↑ 6,7 volte	Non raccomandato
Olaparib 100 mg	Olaparib, C_{max} ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7	Non raccomandato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	volte	
Alitretinoina (orale), bortezomib, brentuximab vedotin, erlotinib, idelalisib, imatinib, nintedanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidegib	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela

Busulfan 1 mg/kg Q6h	Busulfan, C_{max} ↑, AUC ↑	Usare con cautela
Gefitinib 250 mg	Gefitinib, 250 mg C_{max} ↑, AUC ↑ 78%	Usare con cautela
Agenti antitrombotici		
Dabigatran, ticagrelor	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Cilostazol, cumarinici (ad es. warfarin)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Antivirali per uso sistemico		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o senza dasabuvir)	Itraconazolo può aumentare le concentrazioni di paritaprevir.	Controindicato
Elbasvir/grazoprevir, simeprevir, tenofovir alefenamide fumarato (TAF), tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare la concentrazione di questi medicinali.	Non raccomandato
Cobicistat, elvitegravir (potenziato con ritonavir), glecaprevir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Indinavir PO 800 mg TID	Indinavir, C_{max} ↔, AUC ↑	Usare con cautela
Sistema cardiovascolare (agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, antipertensivi, agenti betabloccanti, calcio-antagonisti, terapia cardiaca, diuretici)		
Bepridil, disopiramide, dofetilide, dronedarone, eplerenone, ivabradina, lercanidipina, nisoldipina, ranolazina, sildenafil (ipertensione polmonare)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Aliskiren 150 mg	aliskiren, C_{max} ↑ 5,8 volte, AUC ↑ 6,5 volte	Controindicato
Chinidina 100 mg	Chinidina, C_{max} ↑ 59%, AUC ↑ 2,4 volte	Controindicato
Felodipina 5 mg	Felodipina, C_{max} ↑ 7,8 volte , AUC ↑ 6,3 volte	Non raccomandato
Riociguat, tadalafil (ipertensione polmonare)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Bosentan, diltiazem, guanafacina, altre diidropiridine (ad es. amlodipina, isradipina, nefidipina, nimodipina), verapamil	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di bosentan.	Usare con cautela
Digossina 0,5 mg	Digossina, C_{max} ↑ 34%, AUC ↑ 68%	Usare con cautela

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nadololo 30 mg	Nadololo, C_{max} ↑ 4,7 volte, AUC ↑ 2,2 volte	Usare con cautela
Corticosteroidi per uso sistemico, farmaci per malattie ostruttive delle vie aeree		
Ciclesonide, salmeterolo	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di salmeterolo e del metabolita attivo di ciclesonide.	Non raccomandato
Budesonide per via inalatoria 1 mg SD,	Budesonide per via inalatoria, C_{max} ↑ 65%, AUC ↑ 4,2 volte; concentrazione di budesonide (altre formulazioni) ↑	Usare con cautela
Desametasone i.v. 5 mg Desametasone PO 4,5 mg	Desametasone ev: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3 volte Desametasone PO: C_{max} ↑ 69%, AUC ↑ 3,7 volte	Usare con cautela
Fluticasone per via inalatoria 1 mg BID	Concentrazione di fluticasone per via inalatoria ↑	Usare con cautela
Metilprednisolone 16 mg	Metilprednisolone PO, C_{max} ↑ 92%, AUC ↑ 3,9 volte Metilprednisolone ev, AUC ↑ 2,6 volte	Usare con cautela
Fluticasone nasale	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di fluticasone somministrato per via nasale.	Usare con cautela
Medicinali usati per il diabete		
Repaglinide 0,25 mg	Repaglinide, C_{max} ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Usare con cautela
Saxagliptin	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di saxagliptin.	Usare con cautela
Farmaci gastrointestinali, inclusi antidiarroici, agenti antinfiammatori/anti-infettivi intestinali, antiemetici e antinausea, farmaci per la costipazione, farmaci per i disturbi funzionali gastrointestinali		
Cisapride, naloxegol	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Domperidone 20 mg	Domperidone, C_{max} ↑ 2.7 volte, AUC ↑ 3,2 volte	Controindicato
Aprepitant, loperamide, netupitant	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di aprepitant.	Usare con cautela
Immunosoppressori		
Sirolimus (rapamicina)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di sirolimus.	Non raccomandato
Ciclosporina, tacrolimus	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni della ciclosporina.	Usare con cautela
Tacrolimus i.v. 0,03 mg/kg OD	Concentrazioni di tacrolimus i.v. ↑	Usare con cautela
Farmaci regolanti i lipidi		
Lomitapide	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di lomitapide.	Controindicato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Lovastatina 40 mg	Lovastatina, C_{max} ↑14,5->20 volte, AUC ↑ >14,8 - >20 volte Lovastatina acida, C_{max} ↑ 11,5-13 volte, AUC ↑ 15,4-20 volte	Controindicato
Simvastatina 40 mg	Simvastatina acida, C_{max} ↑ 17 volte, AUC ↑ 19 volte	Controindicato
Atorvastatina	Atorvastatina acida, C_{max} ↔ a ↑ 2,5 volte, AUC ↑ 40% a 3 volte	Non raccomandato
Psicoanalettici, psicolettici (ad es. antipsicotici, ansiolitici e ipnotici)		
Lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Midazolam (orale) 7,5 mg	Midazolam (orale), C_{max} ↑ 2, 5 a 3,4 volte, AUC ↑ 6,6 a 10,8 volte	Controindicato
Triazolam 0,25 mg	Triazolam, C_{max} ↑, AUC ↑	Controindicato
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam, C_{max} ↔, AUC ↑ 2,8 volte	Usare con cautela
Aripiprazolo 3 mg	Aripiprazolo, C_{max} ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Usare con cautela
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam, C_{max} ↔ , AUC ↑ 2,6 volte	Usare con cautela
Buspirone 10 mg	Buspirone, C_{max} ↑ 13,4 volte, AUC ↑ 19,2 volte	Usare con cautela
Midazolam (i.v.) 7,5 mg	Midazolam (ev) 7,5 mg: concentrazione ↑; anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di midazolam dopo la somministrazione oromucosale.	Usare con cautela
Risperidone 2-8 mg/giorno	Concentrazione di risperidone e del metabolita attivo ↑	Usare con cautela
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone, C_{max} ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Usare con cautela
Cariprazina, galantamina, aloperidolo, reboxetina, venlafaxina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Sistema respiratorio: altri prodotti per il sistema respiratorio		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg BID	Ivacaftor, C_{max} ↑ 3,6 volte, AUC ↑ 4,3 volte Lumacaftor, C_{max} ↔, AUC ↔	Non raccomandato
Ivacaftor	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di ivacaftor.	Usare con cautela
Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, altri farmaci ginecologici		
Cabergolina, dienogest, ulipristal	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Farmaci urologici		
Avanafil, dapoxetina, darifenacina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
		Insufficienza renale o epatica da

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fesoterodina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni dei metaboliti attivi, 5-idrossimetil-tolterodina.	moderata a grave: controindicato. Insufficienza renale o epatica moderata: si deve evitare l'uso concomitante. Insufficienza renale o epatica normale: usare con cautela con una dose massima di fesoterodina di 4 mg.
Solifenacina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di solifenacina.	Insufficienza renale grave: controindicato. Insufficienza epatica moderata o grave: controindicato. Usare con cautela in tutti gli altri pazienti, con una dose massima di solifenacina di 5 mg.
Vardenafil	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di vardenafil.	Controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni; altrimenti non raccomandato.
Alfuzosina, silodosina, tadalafil (disfunzione erettile e iperplasia prostatica benigna), tamsulosina, tolterodina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Dutasteride, imidafenacina, sildenafil (disfunzione erettile)	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Ossibutinina 5 mg	Ossibutinina, C_{max} ↑ 2 volte, AUC ↑ 2 volte. N-desetil-ossibutinina, C_{max} ↔, AUC ↔ a seguito di somministrazione transdermica: anche se non direttamente studiato itraconazolo può aumentare le concentrazioni di ossibutinina dopo somministrazione transdermica.	Usare con cautela
Farmaci vari e altre sostanze		
Colchicina	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di colchicina	Controindicato in pazienti con insufficienza renale o epatica. Non raccomandato in altri pazienti.
Eliglustat	anche se non direttamente studiato, si prevede che itraconazolo aumenti le concentrazioni di eliglustat.	Controindicato in caso di metabolizzatori lenti (PM) di CYP2D6. Controindicato in caso di metabolizzatori intermedi (IM) o metabolizzatori estensivi (EM) di CYP2D6 che assumono un inibitore forte o moderato di CYP2D6. Usare con cautela in presenza di IM ed EM di CYP2D6. In presenza di EM di CYP2D6 con insufficienza epatica lieve, si deve prendere in considerazione una dose di eliglustat di 84 mg/giorno.
Cinacalcet	anche se non studiato direttamente, itraconazolo può aumentare le concentrazioni di cinacalcet.	Usare con cautela

Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo.

I medicinali che riducono l'acidità gastrica (es. farmaci neutralizzanti l'acidità come idrossido di alluminio o soppressori della secrezione acida come gli antagonisti del recettore H2 e gli inibitori della pompa protonica) interferiscono con

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 TRAZER 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'i

Antic
dall'i

Antid

Antiv

Perta
evitar efici
super a di
monit

Me

Poten -
Antib
Antiv che
Medi

Si ra anda
di mo gni o
sintor
itraco

Me

Itracc
metab e in
un au
itraco gli
event
essere rsione
di pu zolo
dimir ei
pazie atica
può e
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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 prolu la dose.

Esem farma

Cl			
Al			
Ar			fina lone
Ar			
Ar			
Ar an			
Ar			
Ar			
Ar Ar			
Ar			
Farmaci antiemicrania	alcaloidi dell'ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina), eletriptan		
Antineoplastici	irinotecan	axitinib,	bortezomib,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
		dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabectedina	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, indinavir, ritonavir, saquinavir
Beta-bloccanti			nadololo
Bloccanti dei canali del calcio	bepridil, felodipina, lercanidipina nisoldipina		altri diidropiridine, verapamil
Farmaci cardiovascolari, Vari	aliskiren, ivabradinar anolazina	sildenafil, per il trattamento dell'ipertensione polmonare	bosentan riociguat
Diuretici	eplerenone		
Farmaci gastrointestinali	cisapride, domperidone		aprepitant
Immunosoppressori		everolimus	budesonide, ciclesonide, ciclosporina, desametasone, fluticasone, metilprednisolone, rapamicina (anche nota come sirolimus), tacrolimus, temsirolimus

16

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (*Hypericum perforatum*)	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.

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.

Popolazione pediatrica
Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

TRAZER 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 TRAZER 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 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.

17

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Pazienti in età fertile
Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive durante il trattamento con TRAZER e continuare ad usare misure contraccettive efficaci fino alla mestruazione successiva al periodo di fine del trattamento con TRAZER.

Allattamento
Solo una piccola quantità di itraconazolo viene escreto nel latte materno. Nel somministrare TRAZER 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**

Agenzia Italiana del Farmaco

18

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

19

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse (ADR) più comunemente riportate durante il trattamento con itraconazolo 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 itraconazolo 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 (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1000, <1/100); Raro (≥1/10.000, < 1/1000); Molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni
Non comune
Sinusite, infezione al tratto respiratorio superiore, rinite
Patologie del sistema emolinfopoietico
Raro
Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario
Non comune
Ipersensibilità*
Raro
Malattia da siero, edema angioneurotico, reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione

20

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro
Ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso
Comune
Mal di testa
Non comune
Disgeusia, parestesia, confusione
Raro
Tremore, ipoestesia
Patologie dell'occhio
Raro
Disturbi visivi (inclusi diplopia ed annebbiamento della vista)
Patologie dell'orecchio e del labirinto
Raro
Perdita dell'udito transitoria o permanente*, tinnito
Patologie cardiache
Raro
Insufficienza cardiaca congestizia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Raro
Dispnea
Patologie gastrointestinali
Comune
Dolore addominale, nausea
Non comune
Diarrea, vomito, costipazione, dispepsia, flatulenza, alterazioni del gusto
Raro
Pancreatite
Patologie epatobiliari
Non comune
Anormale funzionalità epatica, iperbilirubinemia
Raro
Grave epatotossicità (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale) *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune
Orticaria, eruzione cutanea, prurito, alopecia
Raro
Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclastica, fotosensibilità
Patologie renali e urinarie
Raro
Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune
Disordini mestruali
Raro
Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune
Edema
Raro
Febbre
Esami diagnostici
Raro
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 itraconazolo soluzione orale e/o endovenosa, con esclusione del termine "Infiammazione al sito di iniezione", che è specifico per la via di somministrazione iniettiva.

21

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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-glutamiltransferasi, aumento degli enzimi epatici, analisi delle urine anormali.

Popolazione pediatrica
La sicurezza di itraconazolo 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 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 itraconazolo (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 riportato all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

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

22

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Non si dispone di un antidoto specifico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotico ad uso sistemico; derivato triazolico, codice ATC: J02AC02.

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

Studi *in vitro* dimostrano che itraconazolo inibisce la crescita di un ampio spettro di funghi patogeni per l'uomo, a concentrazioni da ≤ 0.025 a 0.8 µg/ml. Questi sono:

- dermatofiti (*Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum),* lieviti *(Cryptococcus neoformans, Candida spp.,* compreso *C. albicans, C. glabrata e C. krusei, Pityrosporum spp.), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis*, Pseudallescheria boydii, Penicillium marneffei, e vari altri lieviti e funghi.
- *Candida glabrata* e *Candida 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.*

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali
La farmacocinetica dell'itraconazolo è stata studiata in soggetti sani, popolazioni speciali e pazienti trattati con una dose singola e con una dose multipla. In generale, itraconazolo è ben assorbito. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte entro 2 o 5 ore dopo la assunzione per via orale. Itraconazolo è largamente metabolizzato a livello epatico in un gran numero di metaboliti. Il principale metabolita è l'idrossi-itraconazolo, con concentrazioni plasmatiche paragonabili a 2 volte quelle del farmaco non metabolizzato. L'emivita terminale di itraconazolo è di circa 17 ore dopo la somministrazione di una singola dose e aumenta dalle 34 alle 42 ore dopo la somministrazione di dosi ripetute. La farmacocinetica di itraconazolo è caratterizzata da una non-linearità e, di conseguenza, mostra un accumulo nel plasma dopo la somministrazione di dosi multiple. Le concentrazioni allo steady-state sono raggiunte in 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. Non appena interrotto il trattamento, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono fino a raggiungere valori trascurabili entro 7 giorni. L'eliminazione di itraconazolo diminuisce a dosi più elevate a causa della saturazione dei suoi enzimi epatici metabolici. L'itraconazolo somministrato viene escreto come metaboliti inattivi nelle urine (circa 35%) e nelle feci (circa 54%).

<u>Assorbimento</u>
Itraconazolo è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale.
I picchi plasmatici vengono raggiunti 2-5 ore dopo l'assunzione di una singola dose orale. La biodisponibilità assoluta di itraconazolo è circa il 55%. La biodisponibilità orale è massima quando le capsule sono assunte subito dopo un pasto principale.

<u>Distribuzione</u>

23

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 nel corpo (> 700L), da cui se ne deduce la sua ampia distribuzione nei tessuti. Le concentrazioni nel polmone, nel rene, nel fegato, nelle ossa, nello stomaco, nella milza e nel muscolo sono 2 o 3 volte più alte delle corrispondenti concentrazioni nel plasma. Il rapporto plasma/cervello è circa 1.
L'assorbimento nei tessuti cheratinizzati, in particolare nella pelle, è fino a 4 volte più alto rispetto al plasma.

Biotrasformazione
Itraconazolo è largamente metabolizzato a livello epatico in un ampio numero di metaboliti.
Il principale metabolita è l'idrossi-itraconazolo, che *in vitro* mostra un'attività anti-fungina paragonabile a quella di itraconazolo. La concentrazione plasmatica dell'idrossi-metabolita è circa il doppio di quella di itraconazolo.
Come è stato dimostrato in studi *in vitro*, CYP3A4 è l'enzima principale coinvolto nel metabolismo di itraconazolo.

Eliminazione
Circa il 35% di itraconazolo è escreto come metabolita inattivo nelle urine entro una settimana e circa il 54% nelle feci.
L'escrezione renale del farmaco immodificato è minore dello 0,03% della dose. Mentre l'escrezione fecale del farmaco immodificato varia tra il 3 e il 18% della dose. Dato che la ridistribuzione di itraconazolo dai tessuti cheratinizzati sembra trascurabile, l'eliminazione di itraconazolo da questi tessuti è correlata alla rigenerazione dell'epidermide. Contrariamente al plasma, la presenza del farmaco nella pelle si rileva anche per 2-4 settimane dopo l'interruzione di un trattamento di 4 settimane e nella cheratina ungueale - dove l'itraconazolo può essere rilevato già una settimana dopo l'inizio del trattamento - per almeno 6 mesi dopo la fine di un trattamento di 3 mesi.

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. Ad alti dosaggi di itraconazolo, studi istologici della corticale del surrene 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. Si è scoperto 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.

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

24

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Granuli zuccherini di supporto (Saccarosio, amido di mais, acqua), ipromellosa, poloxamer 188.
Costituenti della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), giallo chinolina (E104), indigotina (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l., Via Tiburtina 1143, 00156 Roma

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

TRAZER 100 mg capsule rigide - 8 capsule AIC 036010015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Aprile 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

25

Documento reso disponibile da AIFA il 03/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco