



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
ITRACONAZOLO DOC Generici 100 mg capsule rigide.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una capsula contiene:
Principio attivo: itraconazolo 100 mg.
Eccipiente(i) con effetti noti: saccarosio.

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

ITRACONAZOLO DOC Generici 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, paracoccidioidomicosi, blastomicosi e altre rare micosi sistemiche.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Terapia delle infezioni micotiche superficiali

Indicazione	Dose	Durata
Pityriasis versicolor	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Dermatomicosi	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Il trattamento delle aree particolarmente cheratinizzate, come nelle forme plantari di tinea pedis e palmari di tinea manus, richiede una posologia di 200 mg 2 volte al giorno per 7 giorni.		
Onicomicosi	1 ciclo = 200 mg 2 volte al giorno per 1 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.

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 g. a 200 mg 2 volte al g.	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 200 mg 1 volta al g. a 200 mg 2 volte al g.	6 mesi	

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il farmaco è controindicato in gravidanza accertata o presunta tranne in quei casi di micosi sistemiche dove, per l'elevato pericolo di vita della madre, si ritenga che il beneficio atteso superi il rischio per il feto (vedere 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento). Tutte le donne in età fertile, pertanto, devono mettere in atto adeguate misure contraccettive durante il trattamento con ITRACONAZOLO DOC Generici e mantenerle fino al mestruo successivo alla fine del periodo di trattamento. ITRACONAZOLO DOC Generici è controindicato, inoltre, in caso di insufficienza epatica moderata o grave.

E' controindicata la somministrazione delle capsule di ITRACONAZOLO DOC Generici concomitantemente ai seguenti farmaci (vedere anche 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione):

- Substrati del CYP3A4, che possono prolungare l'intervallo di QT, come astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetilmetadolo (levometadile), mizolastina, pimozide, chinidina, sertindolo e terfenadina non devono essere somministrati concomitantemente alle capsule di ITRACONAZOLO DOC Generici. Infatti la co-somministrazione può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati e quindi ad un allungamento del QT e a qualche caso raro di torsione di punta.
- Inibitori della HMGC_oA riduttasi metabolizzati dal CYP3A4, come atorvastatina, lovastatina e simvastatina
- Triazolam e midazolam per via orale
- Gli alcaloidi dell'ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina)
- Eletriptan
- Nisoldipina

ITRACONAZOLO DOC Generici non deve essere somministrato a pazienti con evidenza di disfunzione ventricolare, pazienti che hanno o hanno avuto insufficienza cardiaca congestizia (ICC) ad eccezione dei casi in cui vi è la necessità di trattare infezioni potenzialmente pericolose per la vita o altre gravi infezioni (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità crociata

Non esistono dati sulla ipersensibilità crociata tra l'itraconazolo ed altri antimicotici azolici. E' necessario valutare l'opportunità di trattare con ITRACONAZOLO DOC Generici capsule pazienti che abbiano dimostrato ipersensibilità nei confronti di altri azoli.

Effetti cardiaci

- In uno studio su volontario sano con itraconazolo e.v., è stata osservata una transitoria riduzione 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 ad episodi di Insufficienza cardiaca congestizia.

L'insufficienza cardiaca è stata riferita più frequentemente tra le segnalazioni spontanee di pazienti che assumevano 400 mg come dose totale giornaliera rispetto a quelli che assumevano dosi giornaliere totali più basse, il che suggerisce che il rischio di scompenso cardiaco potrebbe aumentare con la dose massima giornaliera di itraconazolo.

- ITRACONAZOLO DOC Generici 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 l'importanza clinica dell'indicazione, il regime posologico (ad esempio, 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 ai sintomi della insufficienza cardiaca congestizia. Se questi segni o sintomi dovessero apparire durante il trattamento, ITRACONAZOLO DOC Generici deve essere sospeso.

- I calcio antagonisti possono avere effetti inotropi negativi che possono aggiungersi a quelli dell'itraconazolo; inoltre l'itraconazolo può inibire il metabolismo dei calcio antagonisti. Pertanto è necessario usare cautela nella co-somministrazione di itraconazolo e calcio antagonisti a causa di un aumentato rischio di insufficienza cardiaca congestizia (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

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 significative e/o stavano assumendo altri farmaci epatotossici. Alcuni pazienti non avevano evidenti fattori di rischio per patologie epatiche. Alcuni di questi casi sono stati osservati nel primo mese di trattamento, inclusi alcuni casi osservati durante la prima settimana. Nei pazienti in trattamento con ITRACONAZOLO DOC Generici 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 deve essere fatto un controllo della funzionalità epatica. In pazienti con un aumento dei livelli degli enzimi epatici o una malattia epatica in corso oppure che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri farmaci, il trattamento non deve essere iniziato a meno che il beneficio atteso sia superiore al rischio di un danno epatico. In questi casi è necessario il monitoraggio degli enzimi epatici.

In pazienti con insufficienza epatica moderata o grave è controindicato l'uso di ITRACONAZOLO DOC Generici (vedere 4.3 Controindicazioni).

Ridotta acidità gastrica

L'assorbimento del farmaco è ridotto se l'acidità gastrica diminuisce. I farmaci antiacidi (p.e. idrossido di alluminio) devono essere somministrati almeno due ore dopo l'assunzione di ITRACONAZOLO DOC Generici. Nei pazienti con acloridria, come alcuni pazienti con AIDS o pazienti in trattamento con farmaci antisecretori (p.e. H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica) è consigliabile somministrare ITRACONAZOLO DOC Generici con una bevanda contenente cola.

Uso pediatrico

I dati sull'uso pediatrico del farmaco sono limitati; pertanto ITRACONAZOLO DOC Generici non deve essere usato nei pazienti pediatrici, a meno che il beneficio atteso superi il rischio potenziale.

Uso negli anziani

I dati clinici sull'uso di ITRACONAZOLO DOC Generici capsule nei pazienti anziani sono limitati. ITRACONAZOLO DOC Generici capsule non deve essere usato in questi pazienti a meno che il potenziale beneficio superi i rischi potenziali.

Insufficienza epatica

Il farmaco è metabolizzato essenzialmente a livello epatico. I dati relativi all'utilizzo di itraconazolo nei pazienti con insufficienza epatica sono limitati. Pertanto la somministrazione deve essere effettuata con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere 5.2). Nei pazienti cirrotici l'emivita terminale risulta alquanto prolungata. La biodisponibilità orale nei pazienti cirrotici risulta alquanto diminuita. In questi pazienti è consigliabile pertanto monitorare le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo e, ove necessario, correggere il dosaggio.

Insufficienza renale

I dati relativi all'utilizzo di itraconazolo nei pazienti con insufficienza renale sono limitati. La somministrazione deve essere effettuata con cautela in questa popolazione di pazienti.

La biodisponibilità orale dell'itraconazolo può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti è quindi opportuno monitorare i livelli plasmatici del farmaco e, ove necessario, correggere il dosaggio.

Perdita dell'udito

E' stata segnalata perdita transitoria o permanente dell'udito in pazienti in trattamento con itraconazolo. Tali sintomi sono generalmente insorti quando l'itraconazolo è somministrato insieme alla chinidina, che è controindicata (vedere 4.3 Controindicazioni e 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Solitamente la perdita dell'udito si risolve con la sospensione del trattamento ma, in alcuni pazienti, tale perdita può essere permanente.

Pazienti immunocompromessi

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

Pazienti con micosi sistemiche ad elevato pericolo di vita

A causa delle sue caratteristiche farmacocinetiche (vedere 5.2) ITRACONAZOLO DOC Generici capsule non è raccomandato come terapia iniziale in pazienti ad immediato pericolo di vita.

Pazienti con AIDS

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

Neuropatia

In caso di insorgenza di una neuropatia, correlata all'assunzione del farmaco, il trattamento deve essere interrotto.

Resistenza crociata

Nella candidosi sistemica, se si sospettano ceppi di *Candida albicans* resistenti al fluconazolo, non si deve assumere che essi siano sensibili all'itraconazolo; pertanto, prima di intraprendere la terapia con itraconazolo, deve esserne valutata la sensibilità.

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.

Possibili interazioni

Potenzialmente ITRACONAZOLO DOC Generici può dar luogo a interazioni clinicamente importanti con altri farmaci (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

- Itraconazolo non deve essere usato entro le 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con induttori del CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*)
- L'uso di itraconazolo con questi farmaci può determinare livelli plasmatici sub-terapeutici di itraconazolo e quindi causare un fallimento del trattamento.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci che interferiscono con l'assorbimento dell'itraconazolo

Farmaci che riducono l'acidità gastrica diminuiscono l'assorbimento di ITRACONAZOLO DOC Generici (vedere 4.4).

Farmaci che agiscono sul metabolismo dell'itraconazolo

L'itraconazolo è metabolizzato principalmente dal citocromo CYP3A4. Sono stati effettuati studi in interazione con potenti induttori dell'enzima CYP3A4: rifampicina, rifabutina e fenitoina. Poiché la biodisponibilità dell'itraconazolo e dell'idrossi-itraconazolo in questi studi risulta ridotta al punto che l'efficacia potrebbe risultare compromessa, l'associazione dell'itraconazolo con questi potenti induttori di enzimi è sconsigliata.

Non sono disponibili studi di interazione con altri induttori di enzimi come carbamazepina, *Hypericum Perforatum*, fenobarbitale e isoniazide, ma ci si possono aspettare effetti simili. Potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 come ritonavir, indinavir, claritromicina ed eritromicina, possono aumentare la biodisponibilità dell'itraconazolo.

Effetti dell'itraconazolo sul metabolismo di altri farmaci

Itraconazolo può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati dalla famiglia enzimatica 3A del citocromo P450. In tale caso si può verificare un aumento e/o un prolungamento dei loro effetti, inclusi quelli indesiderati. Quando si utilizza in concomitanza un altro farmaco consultare la sua scheda tecnica per quanto riguarda il suo metabolismo. Dopo interruzione del trattamento, i livelli plasmatici di itraconazolo diminuiscono gradualmente, a seconda della dose e della durata del trattamento (vedere 5.2). Questo deve essere considerato nel valutare l'effetto di itraconazolo su farmaci in co-somministrazione.

Esempi sono:

I seguenti farmaci sono controindicati durante il trattamento con itraconazolo:

- astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetilmetadolo (levametadile), mizolastina, pimozide, chinidina, sertindolo e terfenadina sono controindicati durante il trattamento con ITRACONAZOLO DOC Generici in quanto una co-somministrazione può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci con conseguente allungamento dell'intervallo di QT e qualche episodio di 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)
- Nisoldipina, eletriptan.

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

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

- Anticoagulanti orali;
- Inibitori della HIV-proteasi come ritonavir, indinavir, saquinavir;
- Alcuni agenti antineoplastici come alcaloidi della vinca, busulfan, docetaxel, trimetressato;
- Calcio-antagonisti metabolizzati dal citocromo P450 - CYP3A4 come diidropiridina e verapamil;
- Alcuni inibitori dell'HMG-CoA reduttasi metabolizzati dal CYP3A4 come atorvastatina
- Alcuni glicocorticoidi come budesonide, desametasone, fluticasone e metilprednisolone;
- Alcuni agenti immunosoppressori: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (nota anche come sirolimus);
- Digossina (attraverso l'inibizione della glicoproteina P);
- Altri: carbamazepina, cilostazolo, disopiramide, eletriptan, alofantrina, repaglinide, buspirone, alfentanil, fentanil, alprazolam, brotizolam, midazolam per via endovenosa, rifabutina, ebastina, reboxetina.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ITRACONAZOLO DOC Generici 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 4.3 Controindicazioni).

In studi su animali l'itraconazolo ha mostrato tossicità riproduttiva (vedere 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Non sono disponibili informazioni sufficienti sull'uso di itraconazolo 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.

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

Si raccomanda alle donne in età fertile di utilizzare misure contraccettive durante il trattamento con ITRACONAZOLO DOC Generici e continuare ad usarle fino alla mestruazione successiva al periodo di fine del trattamento con ITRACONAZOLO DOC Generici.

Allattamento

Solo una piccolissima quantità di itraconazolo viene escreta nel latte materno. Nel somministrare ITRACONAZOLO DOC Generici ad una donna in allattamento è necessario valutare il rischio potenziale in funzione del beneficio atteso.

In caso di dubbio il paziente non deve allattare.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti dell'itraconazolo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Nella guida di veicoli e macchinari bisogna prendere in considerazione la possibilità di reazioni avverse come vertigini, disturbi visivi e perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati), che possono verificarsi in alcuni casi.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

La seguente tabella mostra gli effetti indesiderati riscontrati in alcuni studi clinici controllati verso placebo (data pooled) in pazienti affetti da dermatomicosi e onicomicosi. La tabella riporta anche tutti gli effetti indesiderati (con un'incidenza uguale o

maggiore dell'1%) manifestatisi in pazienti trattati con itraconazolo. Circa il 28% dei pazienti trattati con itraconazolo e circa il 20% di quelli trattati con un placebo hanno manifestato almeno un effetto indesiderato. Tutti gli effetti indesiderati sono stati riportati a prescindere da una valutazione di causalità dei ricercatori.

Gli effetti indesiderati più ricorrenti negli studi clinici sono di natura gastrointestinale.

Tabella: effetti indesiderati riscontrati da pazienti trattati con itraconazolo manifestatisi con un'incidenza maggiore o uguale all'1%

	Itraconazolo N=929 %	Placebo N=661 %
Corpo	5.8	5.9
Lesioni	2.9	3.0
Disturbi del sistema nervoso centrale e periferico	5.7	6.4
Cefalea	4.0	5.0
Disturbi gastrointestinali	9.0	6.5
Nausea	2.4	2.6
Diarrea	2.3	2.0
Dolore addominale	1.8	1.4
Dispepsia	1.7	0.9
Flatulenza	1.3	0.5
Disturbi epatici e biliari	2.2	1.1
Alterata funzionalità epatica	1.0	0.3
Disturbi respiratori	6.0	5.7
Rinite	2.0	2.1
Infezioni alle vie aeree superiori	1.8	1.1
Sinusite	1.7	1.2
Disturbi alla cute ed annessi	5.1	2.1
Rash	2.5	0.6

Fase post-marketing

Gli effetti indesiderati relativi ad ogni apparato sono stati classificati in base alla frequenza, utilizzando i seguenti criteri:

molto comune: ($\geq 1/10$)

comune: ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

non comune: ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$)

raro: ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)

molto rari: ($< 1/10,000$)

non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raramente: Leucopenia

Frequenza non nota: Neutropenia, trombocitopenia

Patologie del sistema immunitario

Non comune: Ipersensibilità

Frequenza non nota: Reazione anafilattica, reazione anafilattoide, edema angioneurotico, malattia da siero

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Frequenza non nota: Ipotassiemia, ipertrigliceridemia

Patologie del sistema nervoso

Non comune: Cefalea, vertigini, parestesie

Raramente: Ipoestesia

Frequenza non nota: Neuropatia periferica

Patologie dell'occhio

Raramente: Disturbi visivi

Frequenza non nota: Visione offuscata e diplopia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raramente: Tinnito

Frequenza non nota: Perdita permanente o transitoria dell'udito

Patologie cardiache

Frequenza non nota: Insufficienza cardiaca congestizia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Frequenza non nota: Edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolori addominali, nausea

Non comune: Vomito, diarrea, costipazione, dispepsia, disgeusia, flatulenza

Raramente: Pancreatite

Patologie del sistema epatobiliare

Non comune: Iperbilirubinemia, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi

Raramente: Aumento degli enzimi epatici
Frequenza non nota: Acuta insufficienza epatica, epatite, epatotossicità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Eruzione cutanea

Non comune: Orticaria, alopecia, prurito

Frequenza non nota: Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclastica, fotosensibilità

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Frequenza non nota: Mialgia, artralgia

Patologie renali e urinarie

Raramente: Pollachiuria

Frequenza non nota: Incontinenza urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disturbi mestruali

Frequenza non nota: Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Edema

Raramente: Piressia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono dati disponibili.

In caso di sovradosaggio devono essere adottate misure di supporto. Entro la prima ora dall'ingestione si può eseguire una lavanda gastrica. Se ritenuto opportuno si può somministrare carbone attivo. L'itraconazolo non viene rimosso dall'emo dialisi. Non si dispone di un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ 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 mcg/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 l'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 due 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 $\mu\text{g/ml}$, 1.1 $\mu\text{g/ml}$ e 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 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 degli enzimi epatici metabolici. L'itraconazolo somministrato viene escreto come metaboliti inattivi nelle urine (circa il 35%) e nelle feci (circa 54%).

Assorbimento

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.

Distribuzione

La maggior parte di itraconazolo nel plasma è legato a proteine (99.8%), in maniera particolare all'albumina (99.6% per l'idrossi-metabolita). Esso ha una marcata affinità 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 (> 700 L), 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

L'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 antifungina 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 immutato è minore dello 0.03% della dose, mentre l'escrezione fecale del farmaco immutato varia tra il 3 ed 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. Sub-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.

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, ipromellosa, poloxamer 188.

Costituenti della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), giallo chinolina (E 104), indigotina (E 132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/Al da 8 capsule racchiuso in scatola di cartone litografato contenente il foglio illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

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

ITRACONAZOLO DOC Generici 100 mg capsule rigide – 8 capsule - AIC 035874015.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2005.

Data del rinnovo più recente: Aprile 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2016.