

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPORANOX 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene: principio attivo: itraconazolo 100 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SPORANOX è indicato per le seguenti infezioni micotiche:

Micosi superficiali: candidosi vulvovaginale, pityriasis versicolor, dermatofitosi, candidosi orale e cheratite fungina. Onicomicosi sostenute da dermatofiti e/o lieviti.

Micosi sistemiche: aspergillosi e candidosi, criptococchi (compresa la meningite criptococcica) : in pazienti immunocompromessi con criptococchi e in tutti i pazienti con criptococchi del sistema nervoso centrale, Sporanox è indicato solo quando il trattamento di prima linea è considerato inappropriato o si è dimostrato inefficace; istoplasmosi, sporotricosi, paracoccidioidomicosi, blastomicosi e altre rare micosi sistemiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Terapia delle infezioni micotiche superficiali

INDICAZIONE	DOSE	DURATA
Pityriasis versicolor	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Dermatomicosi	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Il trattamento delle aree particolarmente cheratinizzate, come nelle forme plantari di tinea pedis e palmari di tinea manus, richiede una posologia di 200 mg 2 volte al giorno per 7 giorni.		
Onicomicosi	1 ciclo = 200 mg 2 volte al giorno per una settimana	2 cicli per le infezioni ungueali delle mani, 3 cicli per quelle dei piedi. Ogni ciclo deve essere seguito da 3 settimane di non trattamento
Candidosi vulvovaginale	200 mg 1 volta al giorno	3 giorni
	oppure 200 mg 2 volte al giorno	1 giorno
Candidosi orale	100 mg 1 volta al giorno	15 giorni
Nei pazienti immunodepressi la biodisponibilità orale del farmaco può risultare diminuita. In tali casi pertanto la dose può essere raddoppiata.		
Cheratite fungina	200 mg 1 volta al giorno	21 giorni

Poiché l'eliminazione del farmaco dalla pelle è più lenta di quella plasmatica, gli effetti clinici e antimicotici ottimali sono raggiunti 2-4 settimane dopo la fine del ciclo di trattamento.

Nelle onicomicosi la risposta clinica si evidenzia con la ricrescita delle unghie, da 6 a 9 mesi dopo il termine dei trattamenti.

Terapia delle infezioni micotiche sistemiche

Gli schemi di trattamento raccomandati variano a seconda dell'infezione trattata.

<i>INDICAZIONE</i>	<i>DOSE</i>	<i>DURATA MEDIA</i>	<i>OSSERVAZIONI</i>
Aspergillosi	200 mg 1 volta al giorno	2-5 mesi	200 mg b.i.d. nel caso di infezioni invasive o disseminate
Candidosi	100-200 mg 1 volta al giorno	3 settimane-7 mesi	
Criptococcosi non meningea	200 mg 1 volta al giorno	2 mesi - 1 anno	
Meningite criptococcica	200 mg 2 volte al giorno	2 mesi - 1 anno	Terapia di mantenimento: Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Istoplasmosi	da 200 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	8 mesi	
Sporotricosi linfocutanea e cutanea	100 mg 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 SPORANOX capsule. L'aumento della concentrazione plasmatica di questi medicinali, causata dalla co-somministrazione con itraconazolo, può aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici sia gli eventi avversi al punto che potrebbero verificarsi situazioni potenzialmente gravi. Ad esempio, l'aumento della concentrazione plasmatica di alcuni di questi medicinali può portare ad un prolungamento del QT ed a tachiaritmie ventricolari incluso qualche caso di torsione di punta, una aritmia potenzialmente fatale (esempi specifici sono elencati al paragrafo 4.5).
 - SPORANOX capsule non deve essere somministrato a pazienti con evidenza di disfunzione ventricolare, per esempio pazienti che hanno o hanno avuto insufficienza cardiaca congestizia, ad eccezione dei casi in cui vi è la necessità di trattare infezioni potenzialmente pericolose per la vita o altre gravi infezioni. Vedere paragrafo 4.4.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità crociata

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

Effetti cardiaci

In uno studio sul volontario sano con itraconazolo i.v. è stata osservata una transitoria riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra; l'evento si è risolto prima dell'infusione successiva. Il significato clinico di questo evento per quanto riguarda la formulazione orale è sconosciuto.

Itraconazolo ha mostrato di avere un effetto inotropo negativo e SPORANOX è stato associato a episodi di insufficienza cardiaca congestizia.

Casi di insufficienza cardiaca sono stati riportati più frequentemente fra i pazienti che avevano assunto una dose giornaliera totale di 400 mg rispetto ai pazienti che avevano assunto dosi giornaliere totali inferiori; ciò suggerisce che il rischio di insufficienza cardiaca può aumentare con l'aumentare della dose giornaliera totale di itraconazolo.

SPORANOX non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o con storia di insufficienza cardiaca congestizia a meno che il beneficio atteso non sia chiaramente superiore al rischio. La valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio deve prendere in considerazione fattori come la gravità della condizione, il regime posologico (per esempio la dose giornaliera totale) ed i fattori di rischio individuali per insufficienza cardiaca congestizia. Questi fattori di rischio comprendono patologie cardiache, come la patologia ischemica e valvolare; patologie polmonari significative come la malattia polmonare cronica ostruttiva; insufficienza renale ed altri disordini edematosi. Questi pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia, trattati con attenzione e monitorati durante il trattamento per quanto riguarda i segni e i sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia. Se questi segni o sintomi dovessero comparire durante il trattamento, SPORANOX deve essere sospeso.

I calcio antagonisti possono avere effetti inotropi negativi che possono aggiungersi a quelli dell'itraconazolo. Inoltre, itraconazolo può inibire il metabolismo dei calcio antagonisti. Pertanto, è necessario usare prudenza nella co-somministrazione di itraconazolo e calcio antagonisti per un aumentato rischio di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.5).

Effetti epatici

Con l'utilizzo di SPORANOX si sono verificati casi molto rari di grave epatotossicità, inclusi alcuni casi fatali di insufficienza epatica acuta. La maggior parte di questi casi ha coinvolto pazienti che avevano una pre-esistente epatopatia, che erano stati trattati per indicazioni sistemiche, che avevano altre condizioni mediche concomitanti significative e/o stavano assumendo altri farmaci epatotossici. Alcuni pazienti non avevano evidenti fattori di rischio per patologie epatiche. Alcuni di questi casi si sono verificati nel primo mese di trattamento, inclusi alcuni casi osservati durante la prima settimana. Nei pazienti in trattamento con SPORANOX deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità epatica. I pazienti devono essere istruiti a segnalare prontamente al proprio medico segni e sintomi indicativi di epatite come anoressia, nausea, vomito, astenia, dolore addominale o urine scure. In questi pazienti il trattamento deve essere immediatamente interrotto e devono essere condotti test sulla funzionalità epatica.

Sono disponibili dati limitati sull'uso orale di itraconazolo nei pazienti con insufficienza epatica. Deve essere prestata cautela quando il medicinale viene somministrato in questa popolazione di pazienti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con funzionalità epatica compromessa quando assumono itraconazolo. Si raccomanda di tenere in considerazione l'emivita di eliminazione prolungata osservata in uno studio clinico con itraconazolo capsule a dose orale singola nei pazienti cirrotici, anche quando si decide di iniziare una terapia con altri medicinali metabolizzati da CYP3A4.

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

Ridotta acidità gastrica

L'assorbimento di SPORANOX capsule è ridotto se l'acidità gastrica diminuisce. Nei pazienti con ridotta acidità gastrica dovuta a patologia (es. pazienti con acloridria) o a causa della somministrazione concomitante di medicinali (es. pazienti che assumono medicinali per ridurre l'acidità gastrica) è consigliabile somministrare SPORANOX capsule con una bevanda acida (come una cola non dietetica). L'attività antimicotica deve essere monitorata e la dose di itraconazolo aumentata, se ritenuto necessario (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Uso nei bambini

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

Uso nei pazienti anziani

I dati clinici sull'uso di SPORANOX capsule nei pazienti anziani sono limitati. SPORANOX capsule non deve essere utilizzato in questi pazienti a meno che il beneficio atteso non superi il rischio potenziale. In generale si raccomanda che la scelta della dose per un paziente anziano debba tenere in considerazione la maggiore frequenza di diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza concomitante di patologie o altre terapie farmacologiche.

Insufficienza epatica

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con insufficienza epatica. Bisogna somministrare con cautela il farmaco in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

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

Perdita dell'udito

E' stata riportata perdita transitoria o permanente dell'udito in pazienti trattati con itraconazolo. Molte di queste segnalazioni hanno riportato la somministrazione contemporanea di chinidina che è controindicata (vedere i paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Pazienti immunocompromessi

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

Pazienti con micosi sistemiche ad immediato pericolo di vita

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

Pazienti con AIDS

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

Fibrosi cistica

Nei pazienti affetti da fibrosi cistica, la variabilità dei livelli terapeutici di itraconazolo è stata osservata con un dosaggio allo *steady state* di itraconazolo soluzione orale di 2,5 mg/kg due volte al giorno. Le concentrazioni allo *steady state* > 250 ng/mL sono state raggiunte all'incirca nel 50% dei soggetti con età superiore ai 16 anni, ma in nessuno dei pazienti con età inferiore ai 16 anni. Se un paziente affetto da fibrosi cistica non ha risposto a SPORANOX capsule, bisogna prendere in considerazione il passaggio ad una terapia alternativa.

Neuropatia

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

Disturbi del metabolismo dei carboidrati

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

Resistenza crociata

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

Sostituibilità

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

Potenziati interazioni

La co-somministrazione di itraconazolo con specifici medicinali può comportare modifiche nell'efficacia di itraconazolo e/o del medicinale somministrato contemporaneamente, pericolo di vita e/o morte improvvisa. I medicinali controindicati, non raccomandati o raccomandati per l'uso con cautela in associazione ad itraconazolo sono elencati al paragrafo 4.5.

L'itraconazolo non deve essere utilizzato nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con induttori dell'enzima CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina, *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni)). L'uso di itraconazolo con questi farmaci può portare a livelli plasmatici sub terapeutici di itraconazolo e quindi al fallimento della terapia.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo.

I medicinali che riducono l'acidità gastrica (es. farmaci neutralizzanti l'acidità come idrossido di alluminio o soppressori della secrezione acida come gli antagonisti del recettore H₂ e gli inibitori della pompa protonica) interferiscono con l'assorbimento di itraconazolo dalle capsule di itraconazolo. Si raccomanda di usare con cautela questi medicinali quando co-somministrati con itraconazolo capsule:

Si raccomanda di somministrare itraconazolo con una bevanda acida (come una cola non dietetica) dopo il trattamento concomitante con medicinali che riducono l'acidità gastrica.

Si raccomanda di somministrare i medicinali che neutralizzano l'acido (es. alluminio idrossido) al massimo 1 ora prima o 2 ore dopo aver assunto SPORANOX capsule.

Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare l'attività antimicotica e aumentare la dose di itraconazolo se ritenuto opportuno.

La co-somministrazione di itraconazolo con potenti induttori enzimatici del CYP3A4 può diminuire la biodisponibilità di itraconazolo e di idrossi-itraconazolo di entità tale da poterne ridurre l'efficacia. Gli esempi includono:

Antibatterici: isoniazide, rifabutina (vedere anche Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo), rifampicina.

Anticonvulsivi: carbamazepina (vedere anche Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo), fenobarbitale, fenitoina.

Antidepressivi: Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*);

Antivirali: efavirenz, nevirapina.

Pertanto, la somministrazione di potenti induttori di CYP3A4 con itraconazolo non è raccomandata. Si raccomanda di evitare l'uso di questi medicinali da due settimane prima e durante il trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi di una riduzione potenziale di efficacia di itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare l'attività antimicotica e, se necessario, aumentare la dose di itraconazolo.

Medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di itraconazolo.

Potenti inibitori di CYP3A4 possono aumentare la biodisponibilità di itraconazolo. Gli esempi includono:

Antibatterici: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina.

Antivirali: darunavir potenziato con ritonavir, fosamprenavir potenziato con ritonavir, indinavir, ritonavir (vedere anche Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo) e telaprevir.

Si raccomanda di usare con cautela questi medicinali quando co-somministrati con itraconazolo capsule. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti che prendono itraconazolo in concomitanza a potenti inibitori di CYP3A4 per segni o sintomi di aumento o prolungamenti degli effetti farmacologici di itraconazolo e, se necessario, diminuire la dose di itraconazolo. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di itraconazolo.

Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo

Itraconazolo e il suo maggior metabolita, idrossi-itraconazolo, possono inibire il metabolismo dei medicinali metabolizzati da CYP3A4 e possono inibire il trasporto dei medicinali mediante la glicoproteina-P, che può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e/o dei loro metaboliti attivi quando somministrati con itraconazolo. Queste concentrazioni plasmatiche elevate possono aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici sia gli eventi avversi di questi medicinali. I medicinali metabolizzati da CYP3A4 che prolungano l'intervallo QT possono essere controindicati con itraconazolo in quanto l'associazione può portare a tachiaritmia ventricolare, incluso casi di torsione di punta, una aritmia potenzialmente fatale. Una volta terminato il trattamento, la concentrazione plasmatica di itraconazolo diminuisce fino ad una concentrazione non rilevabile entro 7-14 giorni, in base alla dose e alla durata del trattamento. Nei pazienti con cirrosi epatica o in soggetti che ricevono inibitori del CYP3A4, la diminuzione della concentrazione plasmatica può essere più graduale. Questo è particolarmente importante quando viene iniziata una terapia con medicinali il cui metabolismo è influenzato dall'itraconazolo.

I medicinali che interagiscono sono classificati come segue:

- “Controindicato”: in nessun caso il medicinale deve essere co-somministrato con itraconazolo per le due settimane successive l’interruzione del trattamento con itraconazolo.
- “Non raccomandato”: si raccomanda di evitare l’uso del medicinale durante e per due settimane dopo l’interruzione del trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi potenzialmente aumentati degli eventi avversi. Se non si può evitare la co-somministrazione, si raccomanda un monitoraggio clinico dei segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, ridurre la dose o interrompere il trattamento. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.
- “Usare con cautela”: si raccomanda un attento monitoraggio quando il medicinale è co-somministrato con itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti sui segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, di ridurre la dose. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.

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

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
Alfa-bloccanti		tamsulosina	
Analgesici	levacetilmetadolo (levometadile), metadone	fentanil	alfentanil, buprenorfina ev e sublinguale, oxicodone sufentanil
Antiarritmici	disopiramide, dofetilide, dronedarone, chinidina		digossina
Antibatterici	telitromicina, in soggetti con compromissione renale grave o con compromissione epatica grave	rifabutina ^a	telitromicina
Anticoagulanti e Farmaci antiaggreganti piastrinici	ticagrelor	apixaban rivaroxaban	coumarinici, cilostazolo, dabigatran
Anticonvulsivanti		carbamazepina ^a	
Antidiabetici			repaglinide, saxagliptin
Antelmintici e Antiprotozoari	alofantrina		praziquantel
Antiistaminici	astemizolo, mizolastina, terfenadina		bilastina ebastina
Farmaci antiemicrania	alcaloidi dell’ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina), eletriptan		
Antineoplastici	irinotecan	axitinib,	bortezomib,

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, indinavirb, ritonavirb, saquinavir
Beta-bloccanti			nadololo
Bloccanti dei canali del calcio	bepidil, felodipina, lercanidipina, nisoldipina		altri diidropiridine, verapamil
Farmaci cardiovascolari, Vari	aliskiren, ivabradina, ranolazina	sildenafil, per il trattamento dell'ipertensione polmonare	bosentan riociguat
Diuretici	Eplerenone		
Farmaci gastrointestinali	cisapride, domperidone		aprepitant
Immunosoppressori		everolimus	budesonide, ciclesonide, ciclosporina, desametasone, fluticasone, metilprednisolone, rapamicina (anche nota come sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
Farmaci regolanti i lipidi	lovastatina, simvastatina,		

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
	atorvastatina		
Farmaci respiratori		salmeterolo	
SSRI, Triciclici e Antidepressivi correlati			reboxetina
Farmaci urologici	fesoterodina, in soggetti con compromissione renale da moderata a grave, o compromissione epatica da moderata a grave, solifenacina, in soggetti con compromissione renale grave, o compromissione epatica da moderata a grave	darifenacina, vardenafil	fesoterodina, imidafenacina, ossibutinina, sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile, solifenacina, tadalafil, tolterodina
Altri	colchicina, nei soggetti con insufficienza renale o epatica	colchicina, conivaptan, tolvaptan, erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	alitretoina (formulazione orale), cinacalcet, mozavaptan,

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

Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere diminuita dall'itraconazolo

La co-somministrazione di itraconazolo con il FANS meloxicam può diminuire la concentrazione plasmatica di meloxicam. Si raccomanda di usare meloxicam con cautela quando co-somministrato con itraconazolo e di monitorare i suoi effetti o eventi avversi. Si raccomanda, se necessario, di adattare la dose di meloxicam se co-somministrato con itraconazolo.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

SPORANOX non deve essere utilizzato in gravidanza tranne che in caso di micosi sistemiche ad elevato pericolo di vita dove il beneficio atteso per la madre sia superiore al rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.3).

In studi su animali l'itraconazolo ha mostrato tossicità riproduttiva e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

Sono disponibili poche informazioni sull'uso di SPORANOX durante la gravidanza. Nella fase di farmacovigilanza post-marketing, si sono riscontrati casi di anomalie congenite, come malformazioni alla muscolatura scheletrica, al tratto genito-urinario, all'apparato cardiovascolare, agli occhi ed anche malformazioni cromosomiche e multiple. Non è stata, però, definita una relazione causale fra la comparsa di queste anomalie e l'utilizzo di SPORANOX.

Studi epidemiologici sull'esposizione a SPORANOX durante il primo trimestre di gravidanza (la maggior parte delle pazienti si era sottoposta ad un breve trattamento per una candidosi vulvovaginale) non hanno evidenziato un aumento del rischio di malformazioni rispetto a soggetti che non si sono mai esposti a farmaci teratogeni noti.

Pazienti in età fertile

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

Allattamento

Solo una piccola quantità di itraconazolo viene escreto nel latte materno. Nel somministrare SPORANOX ad una donna in allattamento è necessario valutare il rischio potenziale in funzione del beneficio atteso. In caso di dubbio la donna non deve allattare.

Fertilità

Per informazioni sui dati di fertilità nell'animale, vedere paragrafo 5.3.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari deve essere tenuta in considerazione la possibilità che si verifichino reazioni avverse in alcune circostanze come ad esempio capogiri, disturbi della vista, e perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) più comunemente riportate durante il trattamento con SPORANOX capsule identificate negli studi clinici e/o derivanti da segnalazioni spontanee sono mal di testa, dolore addominale e nausea. Le ADR più gravi sono reazione allergiche gravi, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, edema polmonare, pancreatite, epatotossicità grave (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale) e reazioni cutanee gravi. Fare riferimento alla sottosezione *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* per le frequenze e per le altre ADR osservate. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per informazioni aggiuntive sugli altri effetti gravi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella seguente derivano da studi clinici in aperto e in doppio cieco con SPORANOX capsule che hanno coinvolto 8499 pazienti nella terapia delle dermatomicosi e onicomicosi e da segnalazioni spontanee.

La seguente tabella riporta le reazioni avverse classificate per sistemi e organi.

Nell'ambito di ogni classificazione per sistemi e organi, le ADR sono state ordinate in base alla frequenza, usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

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

*vedere paragrafo 4.4

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

Patologie del sistema emolinfopoietico: granulocitopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattoide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iperglicemia, iperkaliemia, ipokaliemia, ipomagnesiemia

Disturbi psichiatrici: stato confusionale

Patologie del sistema nervoso: neuropatia periferica*, capogiri, sonnolenza

Patologie cardiache: insufficienza cardiaca, insufficienza ventricolare sinistra, tachicardia

Patologie vascolari: ipertensione, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: edema polmonare, disfonia, tosse, dolore toracico

Patologie gastrointestinali: disturbi gastrointestinali

Patologie epatobiliari: insufficienza epatica*, epatiti, ittero

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

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

Patologie renali e urinarie: insufficienza renale, incontinenza urinaria

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

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di SPORANOX capsule è stata valutata in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni che hanno partecipato a 14 studi clinici (4 in doppio cieco controllati con placebo; 9 in aperto; 1 studio con una fase in aperto seguita da una fase in doppio cieco). Questi pazienti hanno ricevuto almeno una dose di SPORANOX capsule per il trattamento di infezioni micotiche e hanno fornito dati di sicurezza.

Sulla base di dati aggregati sulla sicurezza provenienti da questi studi clinici, le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente riportate nei pazienti pediatrici erano mal di testa (3,0%), vomito (3,0%), dolore addominale (2,4%), diarrea (2,4%), anormale funzionalità epatica (1,2%), ipotensione (1,2%), nausea (1,2%) e orticaria (1,2%). In generale, la natura delle ADR nei pazienti pediatrici è simile a quanto osservato nei soggetti adulti, ma l'incidenza è maggiore nei pazienti pediatrici.

Sono stati segnalati alcuni casi di arresto cardiaco.

Esperienza post-marketing

Di seguito sono riportate reazioni avverse identificate nel post-marketing con SPORANOX (tutte le formulazioni)

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipertrigliceridemia

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto: perdita dell'udito transitoria o permanente

Patologie cardiache: insufficienza cardiaca congestizia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea

Patologie gastrointestinali: pancreatite

Patologie epatobiliari: epatotossicità grave (compresi alcuni casi di insufficienza epatica acuta)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematica generalizzata acuta, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocito clastica, alopecia, fotosensibilità

Esami diagnostici: aumento dei livelli di creatinfosfochinasi ematica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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

Trattamento

In caso di sovradosaggio devono essere adottate misure di supporto. Se ritenuto opportuno si può somministrare carbone attivo.

Itraconazolo non viene rimosso dall'emodialisi.

Non si dispone di un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico; derivati triazolici; Codice ATC: J02AC02.

L'itraconazolo, un derivato triazolico, ha un ampio spettro d'azione. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'itraconazolo inibisce la sintesi di ergosterolo nella cellula fungina. Poiché l'ergosterolo è un componente vitale della membrana cellulare fungina, l'inibizione della sua sintesi risulta in un effetto antimicotico.

Per l'itraconazolo sono stati stabiliti breakpoints ricavati da infezioni micotiche superficiali e solo per *Candida spp* (metodologia CLSI M27-A2; non sono disponibili breakpoints per la metodologia EUCAST). I breakpoints proposti per la metodologia CLSI sono: sensibile $\leq 0,125$; sensibile dose-dipendente 0,25-0,5 e resistente ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$. Non sono stati stabiliti breakpoints interpretativi per i funghi filamentosi.

Studi *in vitro* dimostrano che itraconazolo inibisce la crescita di un ampio spettro di funghi patogeni per l'uomo, a concentrazioni solitamente < 1 $\mu\text{g/mL}$. Questi sono:

- dermatofiti (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); lieviti (*Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, compreso *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.* incluso *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides Immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffeii*, e vari altri lieviti e funghi.
- *Candida krusei*, *glabrata* e *tropicalis* sono, fra le specie di *Candida*, quelle meno suscettibili con alcuni casi isolati di inequivocabile resistenza a itraconazolo *in vitro*.

I principali funghi patogeni che non sono inibiti da itraconazolo sono: *Zygomycetes* (per esempio *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* e *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* e *Scopulariopsis spp.*

La resistenza agli azoli si manifesta lentamente e spesso è il risultato di una serie di mutazioni genetiche. I meccanismi che sono stati descritti sono: iper-espressione del gene ERG11, che codifica per l'enzima 14 α demetilasi, mutazioni puntiformi del gene ERG11 che provocano una diminuzione dell'affinità dell'enzima target e/o iperespressione dei trasportatori di membrana che porta ad un aumento dell'efflusso del farmaco. Per *Candida spp* è stata osservata resistenza crociata tra diversi membri della classe degli azoli anche se la resistenza ad un azolo non comporta necessariamente che vi sia resistenza anche agli altri membri della classe.

Sono stati riportati ceppi di *Aspergillus fumigatus* resistenti all'itraconazolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

Le concentrazioni plasmatiche di picco di itraconazolo sono raggiunte entro 2 o 5 ore dopo la assunzione per via orale. A causa della sua farmacocinetica non-lineare, l'itraconazolo si accumula nel plasma per

somministrazione di dosi multiple. Le concentrazioni allo steady-state sono raggiunte generalmente in circa 15 giorni, con valori di C_{max} di 0,5 µg/mL, 1,1 µg/mL e 2,0 µg/mL dopo la somministrazione di una singola dose orale di 100 mg una volta al giorno, 200 mg una volta al giorno, 200 mg b.i.d. rispettivamente. L'emivita finale di itraconazolo varia generalmente da 16 a 28 ore dopo dose singola e aumenta a 34-42 ore con dosi ripetute. Non appena interrotto il trattamento, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono fino a raggiungere valori trascurabili entro 7-14 giorni, in base alla dose ed alla durata del trattamento. L'eliminazione plasmatica totale media di itraconazolo dopo somministrazione endovenosa è di 278 mL/min. L'eliminazione di itraconazolo diminuisce a dosi più elevate a causa della saturazione del metabolismo epatico.

Assorbimento

Itraconazolo è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale.

I picchi plasmatici del medicinale immodificato vengono raggiunti 2-5 ore dopo l'assunzione di una singola dose orale in capsule. La biodisponibilità assoluta di itraconazolo è circa il 55%. La biodisponibilità orale è massima quando le capsule sono assunte subito dopo un pasto completo.

L'assorbimento di itraconazolo capsule è ridotto nei pazienti con ridotta acidità gastrica, come i soggetti che assumono medicinali per ridurre la secrezione gastrica acida (es. antagonisti dei recettori H_2 , inibitori della pompa protonica) o pazienti con acloridria causata da alcune patologie (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). L'assorbimento di itraconazolo in questi soggetti è aumentato in condizioni di digiuno quando SPORANOX capsule viene somministrato insieme ad una bevanda acida (come una cola non dietetica). Quando SPORANOX capsule viene somministrato come singola dose di 200 mg in condizioni di digiuno con una cola non dietetica dopo un pretrattamento con ranitidina, un H_2 -antagonista, l'assorbimento di itraconazolo è paragonabile a quello osservato quando SPORANOX capsule viene somministrato da solo (vedere paragrafo 4.5).

L'esposizione ad itraconazolo è minore con la formulazione in capsule rispetto alla soluzione orale a parità di dose (vedere paragrafo 4.4).

Distribuzione

La maggior parte di itraconazolo nel plasma è legato a proteine (99,8%), in maniera particolare all'albumina (99,6% per l'idrossi-metabolita). Esso ha una marcata attività anche per i lipidi. Solo lo 0,2% di itraconazolo è presente nel plasma in forma libera. Itraconazolo è distribuito in un ampio volume apparente corporeo (> 700L), da cui se ne deduce l'ampia distribuzione nei tessuti. Le concentrazioni nel polmone, nel rene, nel fegato, nelle ossa, nello stomaco, nella milza e nel muscolo sono 2 o 3 volte più alte delle corrispondenti concentrazioni nel plasma e l'assorbimento nei tessuti cheratinizzati, in particolare nella cute, è fino a 4 volte più alto rispetto al plasma. Le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono molto più basse rispetto a quelle plasmatiche.

Metabolismo

Itraconazolo è largamente metabolizzato a livello epatico in un ampio numero di metaboliti. Gli studi *in vitro* hanno mostrato che il CYP3A4 è il maggior enzima coinvolto nel metabolismo di itraconazolo.

Il principale metabolita è l'idrossi-itraconazolo, che *in vitro* mostra un'attività anti-fungina paragonabile a quella di itraconazolo; la concentrazione plasmatica di questo metabolita è circa il doppio di quella di itraconazolo.

Escrezione

L'itraconazolo è escreto principalmente come metabolita inattivo nelle urine (35%) e nelle feci (54%) entro una settimana da una dose di soluzione orale.

L'escrezione renale di itraconazolo e del metabolita attivo idrossi-itraconazolo rappresenta meno dell'1% di una dose endovenosa. Sulla base di una dose orale radio-marcata, l'escrezione fecale di farmaco immodificato varia dal 3% al 18% della dose.

Dato che la redistribuzione di itraconazolo dai tessuti cheratinizzati sembra trascurabile, l'eliminazione di itraconazolo da questi tessuti è correlata alla rigenerazione dell'epidermide. Contrariamente al plasma, la presenza del farmaco nella cute si rileva anche per 2-4 settimane dopo l'interruzione di un trattamento di 4 settimane e nella cheratina ungueale – dove l'itraconazolo può essere rilevato già una settimana dopo l'inizio del trattamento – per almeno 6 mesi dopo la fine di un trattamento di 3 mesi.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica

Itraconazolo è prevalentemente metabolizzato nel fegato. Uno studio di farmacocinetica è stato condotto in 6 soggetti sani e 12 con cirrosi ai quali è stata somministrata una dose singola di 100 mg di itraconazolo in capsule. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa nella C_{max} media (47%) e un aumento di due volte dell'emivita di eliminazione di itraconazolo (37 ± 17 ore vs. 16 ± 5 ore) nei soggetti cirrotici rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, l'esposizione totale all'itraconazolo, basata sull'AUC, era simile nei pazienti con cirrosi e nei soggetti sani. Non sono disponibili dati nei pazienti con cirrosi per il trattamento a lungo termine con itraconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza renale

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo orale nei pazienti con insufficienza renale. Uno studio di farmacocinetica con una dose singola di itraconazolo da 200 mg (4 capsule da 50 mg) è stato condotto su tre gruppi di pazienti con insufficienza renale (uremia: n=7; emodialisi: n=7; e dialisi peritoneale ambulatoriale continua: n=5). Nei soggetti uremici con una *clearance* della creatinina media di $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, l'esposizione, basata sull'AUC, era leggermente ridotta rispetto ai parametri della popolazione normale. Questo studio non ha dimostrato alcun effetto significativo di emodialisi o emodialisi peritoneale ambulatoriale continua sulla farmacocinetica di itraconazolo (T_{max} , C_{max} , e AUC_{0-8h}). La concentrazione plasmatica versus i profili temporali ha mostrato ampie variazioni intersoggetto in tutti e tre i gruppi.

Dopo una dose singola somministrata per via endovenosa, l'emivita terminale media di itraconazolo nei pazienti con lieve (definita in questo studio come $\text{CrCl } 50-79 \text{ ml/min}$), moderata (definita in questo studio come $\text{CrCl } 20-49 \text{ ml/min}$) e grave insufficienza renale (definita in questo studio come $\text{CrCl } <20 \text{ ml/min}$) erano simili a quelle dei soggetti sani (range delle medie $42-49$ ore vs 48 ore rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale e nei soggetti sani). L'esposizione totale all'itraconazolo, sulla base dell'AUC, era diminuita nei pazienti con insufficienza renale moderata e grave di circa il 30% e 40%, rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

Non sono disponibili dati sull'uso a lungo termine di itraconazolo nei pazienti con compromissione renale. La dialisi non ha effetti su emivita o *clearance* di itraconazolo o di idrossi-itraconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono disponibili limitati dati di farmacocinetica sull'uso di itraconazolo nella popolazione pediatrica. Sono stati condotti studi clinici di farmacocinetica in bambini ed adolescenti di età compresa tra 5 mesi e 17 anni con itraconazolo capsule, soluzione orale o formulazione endovenosa. Le dosi individuali con le capsule e la soluzione orale variavano da 1,5 a 12,5 mg/kg/giorno, somministrate una volta al giorno o due volte al giorno. La formulazione endovenosa è stata somministrata come singola infusione da 2,5 mg/kg o come infusione da 2,5 mg/kg una o due volte al giorno. Per la stessa dose giornaliera, il dosaggio somministrato due volte al giorno rispetto alla somministrazione in dose giornaliera ha dato luogo a fluttuazioni delle concentrazioni che erano comparabili alla dose giornaliera negli adulti. Non è stata osservata alcuna dipendenza significativa legata all'età per l'AUC di itraconazolo e la *clearance* corporea totale, mentre è stata osservata una debole associazione tra età e volume di distribuzione di itraconazolo, C_{max} e tasso di eliminazione terminale. La *clearance* apparente dell'itraconazolo e il volume di distribuzione sembrano essere collegati al peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Non ci sono indicazioni di potenziali effetti mutageni di itraconazolo.

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027808017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 19.10.1992

Rinnovo dell'Autorizzazione: 03.11.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPORANOX 10 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di SPORANOX soluzione orale contiene 10 mg di itraconazolo.

Sorbitolo E420 (190 microlitri/ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

SPORANOX soluzione orale è una soluzione limpida, di colore da giallo a leggermente ambrato e odore di ciliegia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

SPORANOX soluzione orale è indicato:

- Per il trattamento della candidosi orale e/o esofagea dei pazienti HIV-positivi o di altri pazienti immunocompromessi.
- Per la profilassi delle infezioni micotiche profonde sensibili all'itraconazolo, quando la terapia standard si ritenga inadeguata, in pazienti con tumori ematici o destinati a trapianto di midollo osseo nei quali è prevedibile la comparsa di neutropenia (i.e. <500 cell/ μ l). Al momento non sono disponibili sufficienti dati di efficacia nella prevenzione dell'aspergillosi.

Considerare con attenzione eventuali linee-guida nazionali e/o locali per l'utilizzo appropriato dei farmaci antimicotici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per un assorbimento ottimale, SPORANOX soluzione orale deve essere assunto lontano dai pasti (i pazienti devono essere avvisati di evitare di mangiare per almeno 1 ora dopo l'assunzione).

Per il trattamento della candidosi orale e/o esofagea, la soluzione deve essere trattenuta all'interno della cavità orale (circa 20 secondi) prima di essere deglutita. Evitare di risciacquarsi la bocca dopo aver deglutito la soluzione.

- ***Trattamento della candidosi orale e/o esofagea:*** 200 mg (2 misurini) al giorno preferibilmente in due somministrazioni oppure in dose unica, per 1 settimana. Se dopo una settimana non si osserva una risposta al trattamento, il trattamento deve essere proseguito per un'altra settimana.
- ***Trattamento della candidosi orale e/o esofagea resistente al fluconazolo:*** da 100 a 200 mg (1-2 misurini) due volte al giorno per due settimane. Se dopo 2 settimane non si osserva una risposta al trattamento, il trattamento deve essere proseguito per altre 2 settimane. La dose giornaliera di 400 mg non deve essere utilizzata per più di 14 giorni qualora non vi siano segnali di miglioramento.
- ***Profilassi delle infezioni micotiche:*** 5 mg/kg suddivisi in due somministrazioni giornaliere. Negli studi clinici il trattamento profilattico è stato iniziato immediatamente prima del trattamento

citostatico e di solito una settimana prima del trapianto. Quasi tutte le infezioni micotiche profonde dimostrate sono comparse a carico di pazienti che presentavano una conta di neutrofili inferiore a 100 cell/μl. Il trattamento è stato protratto fino al ripristino della conta dei neutrofili (i.e. > 1000 cell/μl).

Gli studi clinici in pazienti neutropenici hanno evidenziato una considerevole variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici. Si deve tenere in considerazione il monitoraggio dei livelli ematici, soprattutto in presenza di danno gastrointestinale, diarrea e durante trattamenti prolungati con SPORANOX soluzione orale.

Impiego nei pazienti con compromissione della motilità gastro-intestinale

Nel trattamento di pazienti con infezioni fungine gravi o in caso di somministrazione come profilassi antifungina in pazienti con anomalie della motilità gastro-intestinale, i pazienti devono essere attentamente monitorati e, dove appropriato, deve essere considerato il monitoraggio terapeutico, ove disponibile.

Impiego nei bambini:

I dati clinici sull'impiego di SPORANOX soluzione orale nei pazienti pediatrici sono limitati. L'uso di SPORANOX soluzione orale nei pazienti pediatrici non è raccomandato a meno che si determini che il potenziale beneficio superi i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi delle infezioni micotiche: non sono disponibili dati di efficacia in bambini neutropenici. Si dispone di una limitata esperienza sulla sicurezza di una dose di 5 mg/kg al giorno in due somministrazioni giornaliere (vedere paragrafo 4.8).

Impiego negli anziani:

Poiché i dati clinici sull'impiego di SPORANOX soluzione orale nei pazienti anziani sono limitati, si consiglia l'impiego di SPORANOX soluzione orale in questi pazienti solo se si determina che il beneficio potenziale superi i potenziali rischi. In generale si raccomanda che la scelta della dose per un paziente anziano debba essere tenuta in considerazione, riflettendo la maggiore frequenza della ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e di patologie concomitanti o di altre terapie farmacologiche (vedere paragrafo 4.4).

Impiego nei pazienti con compromissione epatica:

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con compromissione epatica. E' necessario somministrare con cautela il medicinale in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Impiego nei pazienti con compromissione renale:

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con compromissione renale. L'esposizione a itraconazolo può essere inferiore in alcuni pazienti con insufficienza renale ed è stata osservata un'ampia variabilità inter-soggetto in queste persone trattate con la formulazione in capsule (vedere paragrafo 5.2). E' necessario somministrare con cautela il medicinale in questa popolazione di pazienti e può essere preso in considerazione l'aggiustamento della dose o il passaggio a un medicinale antifungino alternativo sulla base della valutazione dell'efficacia clinica.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità all'itraconazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- La co-somministrazione di un numero di substrati di CYP3A4 è controindicata con SPORANOX soluzione orale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Sporanox soluzione orale non deve essere somministrato in pazienti con evidenza di disfunzione ventricolare come ad esempio insufficienza cardiaca congestizia (ICC) o con storia di ICC, tranne che in caso di pericolo di vita o di altre gravi infezioni. Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. SPORANOX soluzione orale non deve essere utilizzato durante la gravidanza per condizioni che non rappresentino pericolo di vita (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Impiego nei pazienti con compromissione della motilità gastro-intestinale

Nel trattamento di pazienti con infezioni fungine gravi o in caso di somministrazione come profilassi antifungina in pazienti con anomalie della motilità gastro-intestinale, i pazienti devono essere attentamente monitorati e, dove appropriato, deve essere considerato il monitoraggio terapeutico, ove disponibile.

Ipersensibilità crociata

Non sono disponibili informazioni inerenti l'ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri agenti antimicotici con struttura azolica. Particolare cautela è richiesta in caso di prescrizione di SPORANOX soluzione orale a pazienti con ipersensibilità ad altri azoli.

Effetti cardiaci

In uno studio su volontari sani con SPORANOX IV, è stata osservata una riduzione asintomatica transitoria della frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Itraconazolo ha dimostrato di avere un effetto inotropo negativo e SPORANOX è stato associato a episodi di insufficienza cardiaca congestizia. L'insufficienza cardiaca è stata riportata più frequentemente nelle segnalazioni spontanee con dosaggi giornalieri di 400 mg piuttosto che con dosaggi giornalieri inferiori, suggerendo che il rischio di insufficienza cardiaca potrebbe aumentare con la dose giornaliera totale di itraconazolo.

SPORANOX non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o con storia di insufficienza cardiaca congestizia a meno che il beneficio atteso non sia chiaramente superiore al rischio. La valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio deve prendere in considerazione fattori come la gravità della condizione, la dose e la durata del trattamento ed i fattori di rischio individuali per insufficienza cardiaca congestizia. Questi pazienti devono essere informati riguardo ai segni e ai sintomi di insufficienza cardiaca congestizia, devono essere trattati con cautela e monitorati durante la terapia per quanto riguarda i segni ed i sintomi della insufficienza cardiaca congestizia. Se questi segni o sintomi dovessero manifestarsi durante il trattamento, SPORANOX deve essere sospeso.

E' necessario usare cautela nella co-somministrazione di itraconazolo e calcio antagonisti (vedere paragrafo 4.5).

Effetti epatici

Con l'utilizzo di SPORANOX si sono verificati casi molto rari di grave epatotossicità, inclusi alcuni casi fatali di insufficienza epatica acuta. Alcuni di questi casi hanno coinvolto pazienti che non avevano una pre-esistente epatopatia. Alcuni si sono verificati nel primo mese di trattamento, inclusi alcuni casi osservati durante la prima settimana. Nei pazienti in trattamento con SPORANOX deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità epatica. I pazienti devono essere istruiti a segnalare prontamente al proprio medico segni e sintomi indicativi di epatite come anoressia, nausea, vomito, astenia, dolore addominale o urine scure. In questi pazienti il trattamento deve essere immediatamente interrotto e devono essere condotti test sulla funzionalità epatica. La maggior parte dei casi di epatotossicità grave ha coinvolto pazienti che avevano una pre-esistente epatopatia, che erano trattati per indicazioni sistemiche, che avevano altre condizioni mediche concomitanti significative e/o stavano assumendo altri farmaci epatotossici.

Impiego nei bambini

I dati clinici relativi all'utilizzo di SPORANOX soluzione orale nei pazienti pediatrici sono limitati. L'uso di SPORANOX soluzione orale nei pazienti pediatrici non è raccomandato a meno che si determini che il beneficio potenziale supera i potenziali rischi.

Impiego negli anziani

Poiché i dati clinici relativi all'utilizzo di SPORANOX soluzione orale nei pazienti anziani sono limitati, si consiglia di utilizzare SPORANOX soluzione orale in questi pazienti solo se il beneficio potenziale supera i potenziali rischi. In generale si raccomanda

che la scelta della dose per un paziente anziano debba essere tenuta in considerazione, riflettendo la maggiore frequenza della ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e di patologie concomitanti o di altre terapie farmacologiche (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con compromissione epatica. E' necessario somministrare con cautela il medicinale 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 di itraconazolo osservata in uno studio clinico con itraconazolo capsule a dose orale singola in pazienti cirrotici, quando si decide di iniziare una terapia con altri medicinali metabolizzati da CYP3A4.

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

Compromissione renale

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con compromissione renale. L'esposizione a itraconazolo può essere inferiore in alcuni pazienti con insufficienza renale ed è stata osservata un'ampia variabilità inter-soggetto in queste persone trattate con la formulazione in capsule (vedere paragrafo 5.2). E' necessario somministrare con cautela il medicinale in questa popolazione di pazienti e può essere preso in considerazione l'aggiustamento della dose o il passaggio a un medicinale antifungino alternativo sulla base della valutazione dell'efficacia clinica.

Profilassi dei pazienti neutropenici

Negli studi clinici l'evento avverso più frequentemente riportato è stato la diarrea. Questo disturbo del tratto gastrointestinale può causare un alterato assorbimento, nonché un'alterazione della flora microbica che potrebbe favorire la colonizzazione micotica. In questi casi occorre valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con SPORANOX soluzione orale.

Trattamento dei pazienti gravemente neutropenici

SPORANOX soluzione orale non è stato studiato per il trattamento di candidosi orali e/o esofagee in pazienti gravemente neutropenici.

Viste le sue proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2), SPORANOX soluzione orale non è raccomandato per l'inizio del trattamento in pazienti con rischio immediato di contrarre candidosi sistemiche.

Perdita dell'udito

È stata riportata perdita transitoria o permanente dell'udito in pazienti in trattamento con itraconazolo. In molti di questi casi vi era l'uso concomitante di chinidina, che è controindicata (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). La perdita dell'udito si risolve solitamente con l'interruzione del trattamento ma può persistere in alcuni pazienti.

Neuropatia

L'eventuale insorgenza di una neuropatia, correlabile con l'assunzione di SPORANOX soluzione orale, deve indurre la sospensione del trattamento.

Resistenza crociata

Nelle candidosi sistemiche, se si sospettano ceppi di Candida species resistenti al fluconazolo, non è detto che essi siano sensibili ad itraconazolo, pertanto 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 o sicurezza di itraconazolo e/o del medicinale somministrato contemporaneamente. Per esempio, l'uso di itraconazolo con agenti che inducono CYP3A4 può portare a concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche di itraconazolo e quindi a fallimento del trattamento. Inoltre, l'uso di itraconazolo con alcuni substrati di CYP3A4 può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e ad eventi avversi gravi e/o potenzialmente pericolosi per la vita, come prolungamento del QT e tachiaritmie ventricolari compresa l'insorgenza di torsione di punta, un'aritmia potenzialmente fatale. Il medico deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto co-somministrato per ulteriori informazioni riguardanti gli eventi avversi gravi o che mettono in pericolo la vita che potrebbero verificarsi in caso di aumento delle concentrazioni plasmatiche di quel medicinale. Per raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione di medicinali controindicati, non raccomandati o raccomandati per l'uso con cautela in associazione con itraconazolo, si rimanda al paragrafo 4.5.

Sostituibilità

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

SPORANOX soluzione orale contiene sorbitolo e non deve essere somministrato a pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Itraconazolo è metabolizzato principalmente attraverso il citocromo CYP3A4. Altre sostanze che condividono la stessa via metabolica o che modificano l'attività del CYP3A4 possono influenzare la farmacocinetica di itraconazolo. In maniera analoga, l'itraconazolo può modificare la farmacocinetica di altre sostanze che condividono questa via metabolica. L'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4 e un inibitore della glicoproteina-P. Quando si usa un medicinale concomitante, si raccomanda di consultare il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per informazioni sulla via metabolica e sull'eventuale necessità di aggiustamento delle dosi.

Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo

La co-somministrazione di itraconazolo con potenti induttori enzimatici del CYP3A4 può diminuire l'esposizione di itraconazolo e di idrossi-itraconazolo di entità tale da poterne ridurre l'efficacia. Gli esempi includono:

Antibatterici: isoniazide, rifabutina (vedere anche "Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo"), rifampicina.

Antiepilettici: carbamazepina (vedere anche "Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo"), fenobarbitale, fenitoina.

Antivirali: efavirenz, nevirapina.

Medicinali di origine vegetale: *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni).

Pertanto, la somministrazione di potenti induttori di CYP3A4 con itraconazolo non è raccomandata. Si raccomanda di evitare l'uso di questi medicinali da due settimane prima e durante il trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi di una riduzione potenziale di efficacia di itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare l'attività antimicotica e, se necessario, aumentare la dose di itraconazolo.

Medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di itraconazolo

Potenti inibitori di CYP3A4 possono aumentare l'esposizione di itraconazolo. Gli esempi includono:

Antibatterici: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina.

Antivirali: darunavir potenziato con ritonavir, fosamprenavir potenziato con ritonavir, indinavir, (vedere anche “Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall’itraconazolo”), ritonavir (vedere anche “Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall’itraconazolo”) e telaprevir. Si raccomanda di usare con cautela questi medicinali quando co-somministrati con itraconazolo soluzione orale. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti che devono assumere itraconazolo in concomitanza a potenti inibitori di CYP3A4 per segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti farmacologici di itraconazolo e, se necessario, diminuire la dose di itraconazolo. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di itraconazolo.

Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall’itraconazolo

Itraconazolo e il suo maggior metabolita, idrossi-itraconazolo, possono inibire il metabolismo dei medicinali metabolizzati da CYP3A4 e possono inibire il trasporto di medicinali mediante la glicoproteina-P, che può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e/o dei loro metaboliti attivi quando somministrati con itraconazolo. L'effetto di itraconazolo nell'aumentare la AUC di altri farmaci può essere elevato anche di 11 volte, come si è visto con midazolam per via orale (un substrato sensibile al CYP3A4) quando co-somministrato con itraconazolo 200 mg/die. Queste elevate concentrazioni plasmatiche possono probabilmente aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che gli eventi avversi di questi medicinali. I medicinali metabolizzati da CYP3A4 noti per prolungare l'intervallo QT potrebbero essere controindicati con itraconazolo, dal momento che l'associazione potrebbe portare a tachiaritmie ventricolari inclusa l'insorgenza di torsione di punta, un'aritmia potenzialmente fatale. L'effetto inibitorio completo non si ottiene fino al conseguimento dello stato stazionario di itraconazolo, che è raggiunto in circa 15 giorni per SPORANOX soluzione orale (vedere paragrafo 5.2).

Una volta terminato il trattamento, la concentrazione plasmatica di itraconazolo diminuisce fino ad una concentrazione quasi non rilevabile entro 7-14 giorni, in base alla dose e alla durata del trattamento. Nei pazienti con cirrosi epatica o in soggetti che ricevono inibitori del CYP3A4, la diminuzione della concentrazione plasmatica può essere più graduale. Questo è particolarmente importante quando viene iniziata una terapia con medicinali il cui metabolismo è influenzato dall’itraconazolo.

I medicinali che interagiscono sono classificati come controindicati, non raccomandati o da usare con cautela con itraconazolo tenendo conto dell'entità dell'aumento della concentrazione e del profilo di sicurezza del medicinale interagente. La potenziale interazione dei farmaci elencati è stata valutata sulla base di studi di farmacocinetica su uomini con itraconazolo, e/o studi di farmacocinetica su uomini con altri forti 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 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 potenziali aumentati degli eventi avversi. Se non si può evitare la co-somministrazione, si raccomanda un monitoraggio clinico dei segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, ridurre la dose o interrompere il trattamento. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.
- “Usare con cautela”: si raccomanda un attento monitoraggio quando il medicinale è co-somministrato con itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, ridurre la dose. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.

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

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
Alfa-bloccanti		tamsulosina	
Analgesici		fentanil	alfentanil, buprenorfina ev e sublinguale,

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
			oxicodone metadone ^c sufentanil digossina
Antiarritmici	disopiramide, dofetilide, dronedarone chinidina		
Antibatterici	telitromicina, in soggetti con compromissione renale grave o compromissione epatica grave	rifabutina ^a	telitromicina
Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici	dabigatran ticagrelor	apixaban, rivaroxaban	coumarinici, cilostazolo
Antiepilettici		carbamazepina ^a	
Antidiabetici			repaglinide, saxagliptin praziquantel
Antielmintici e Antiprotozoari	alofantrina		
Antistaminici	mizolastina, terfenadina	ebastina	bilastina
Antiemetici	alcaloidi dell'ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)	eletriptan	
Antineoplastici	irinotecan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedina	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilone, ponatinib, trimetrexato, alcaloidi della vinca
Antipsicotici, Ansiolitici ed Ipnocici	lurasidone, midazolam orale, pimozide, quetiapina, sertindolo, triazolam		alprazolam, aripiprazolo, brotizolam, buspirone, aloperidolo, midazolam ev, perospirone, risperidone
Antivirali		simeprevir	maraviroc,

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
			indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Beta-bloccanti			nadololo
Bloccanti dei canali del calcio	bepidil, lercanidipina, nisoldipina	felodipina	altre diidropiridine, verapamil
Farmaci cardiovascolari, Vari	aliskiren, ivabradina, ranolazina	riociguat	bosentan
Diuretici	eplerenone		
Farmaci gastrointestinali	cisapride, domperidone		aprepitant
Immunosoppressori		ciclesonide, everolimus, temsirolimus	budesonide, ciclosporina, desametasone, fluticasone, metilprednisolone, rapamicina (anche nota come sirolimus), tacrolimus
Ipolipemizzanti	lovastatina, simvastatina	atorvastatina	
Farmaci respiratori		salmeterolo	
SSRI, Triciclici e Antidepressivi correlati			reboxetina
Farmaci urologici	darifenacina fesoterodina, in pazienti con compromissione renale da moderata a grave, o compromissione epatica da moderata a grave, sildenafil, quando indicato per l'ipertensione arteriosa polmonare solifenacina, in pazienti con compromissione renale grave, o compromissione epatica da moderata a grave, vardenafil, in uomini di età superiore ai 75 anni	tolterodina, vardenafil, in uomini di età inferiore o uguale a 75 anni	fesoterodina, ossibutinina, sildenafil quando indicato per la disfunzione erettile, solifenacina, tadalafil
Altri	colchicina, nei soggetti con compromissione renale o epatica	colchicina	alitretinoina (formulazione orale), cinacalcet, tolvaptan

^aVedere anche *Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo*

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
^b Vedere anche <i>Medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di itraconazolo</i>			
^c E' stata segnalata torsione di punta			

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, includendo il monitoraggio per qualsiasi riduzione dell'efficacia di meloxicam con aggiustamenti del dosaggio, se necessario.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sporanox soluzione orale non deve essere usato in gravidanza ad eccezione dei casi ove, essendoci pericolo di vita, si ritenga che il beneficio potenziale per la madre superi il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.3).

In studi sugli animali, l'itraconazolo ha mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Dati epidemiologici sull'esposizione a Sporanox durante il primo trimestre di gravidanza – prevalentemente in pazienti che avevano ricevuto un trattamento a breve termine per candidosi vulvovaginali – non hanno mostrato un rischio aumentato di malformazioni se confrontati a soggetti di controllo non esposti a nessuna sostanza teratogena conosciuta. Itraconazolo ha dimostrato di attraversare la placenta in un modello di ratto.

Donne in età fertile

Devono essere adottate adeguate misure contraccettive in donne in età fertile trattate con SPORANOX soluzione orale. Un'efficace contraccettione deve essere mantenuta fino alla mestruazione successiva alla fine della terapia con SPORANOX.

Allattamento

Una quantità molto piccola di itraconazolo viene escreta nel latte materno. SPORANOX soluzione orale non deve essere somministrato durante l'allattamento.

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 in alcune circostanze si possano verificare reazioni avverse come vertigini, disturbi della vista, e perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente riportate durante il trattamento con SPORANOX soluzione orale identificate negli studi clinici e/o derivanti da segnalazioni spontanee sono vertigini, cefalea, disgeusia, dispnea, tosse, dolore addominale, diarrea, vomito, nausea, dispepsia, eruzione cutanea e piresia. 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 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) per informazioni aggiuntive su altri effetti gravi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le ADR elencate nella tabella seguente derivano da studi clinici in doppio cieco e in aperto con SPORANOX soluzione orale che hanno coinvolto 889 pazienti per il trattamento della candidiasi orofaringea ed esofagea e da segnalazioni spontanee.

La seguente tabella riporta le ADR classificate per organo/sistema.

Nell'ambito di ogni classe organo/sistema, le ADR sono state ordinate in base alla frequenza, usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$);

Rara ($\geq 1/10.000, < 1/1000$);

Molto rara ($< 1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse al farmaco	
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Non comune</i>	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Non comune</i>	Ipersensibilità*
<i>Non nota</i>	Malattia da siero, edema angioneurotico, reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Non comune</i>	Ipokaliemia
<i>Non nota</i>	Ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso	
<i>Comune</i>	Vertigini, Cefalea, Disgeusia
<i>Non comune</i>	Neuropatia periferica*, Parestesia, Ipoestesia
Patologie dell'occhio	
<i>Non comune</i>	Disturbi visivi (inclusi diplopia e offuscamento della vista)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Non comune</i>	Tinnito
<i>Non nota</i>	Perdita dell'udito transitoria o permanente*
Patologie cardiache	
<i>Non comune</i>	Insufficienza cardiaca
<i>Non nota</i>	Insufficienza cardiaca congestizia*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Comune</i>	Dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	
<i>Comune</i>	Dolore addominale, diarrea, vomito, nausea, dispepsia
<i>Non comune</i>	Costipazione
<i>Non nota</i>	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
<i>Non comune</i>	Insufficienza epatica*, iperbilirubinemia
<i>Non nota</i>	Epatotossicità grave (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Comune</i>	Eruzione cutanea
<i>Non comune</i>	Orticaria, Prurito
<i>Non nota</i>	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclastica, alopecia, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Non comune</i>	Mialgia, Artralgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Non comune</i>	Disordini mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Comune</i>	Piressia
<i>Non comune</i>	Edema
Esami diagnostici	
<i>Non nota</i>	Aumento della creatininfosfochinasi ematica

*vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La seguente è una lista di ADR addizionali associate ad itraconazolo che sono state riportate negli studi clinici con SPORANOX capsule e SPORANOX ev, con esclusione del termine ADR "Infiammazione al sito di iniezione", che è specifico per la via di somministrazione iniettiva.

Infezioni e infestazioni: sinusite, infezione del tratto respiratorio superiore, rinite

Patologie del sistema emolinfopoietico: granulocitopenia,

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattoide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iperglicemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia

Disturbi psichiatrici: stato confusionale

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza, tremore

Patologie cardiache: insufficienza ventricolare sinistra, tachicardia

Patologie vascolari: ipertensione, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: edema polmonare, disfonia

Patologie gastrointestinali: disturbi gastrointestinali, flatulenza

Patologie epatobiliari: epatite, ittero, alterata funzionalità epatica

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

Patologie renali e urinarie: compromissione renale, pollachiuria, incontinenza urinaria

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: edema generalizzato, edema facciale, dolore al torace, dolore, stanchezza, brividi

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di SPORANOX soluzione orale è stata valutata in 250 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 14 anni che hanno partecipato a cinque studi clinici in aperto. Questi pazienti hanno ricevuto almeno una dose di SPORANOX soluzione orale per la profilassi delle infezioni micotiche o per il trattamento della candidosi orale o per il trattamento di infezioni micotiche sistemiche e hanno fornito dati di sicurezza.

Sulla base dei dati di sicurezza aggregati derivanti da questi studi clinici, gli eventi avversi che si sono manifestati più comunemente nei pazienti pediatrici sono stati: vomito (36,0%), piressia (30,8%), diarrea (28,4%), infiammazione della mucosa (23,2%), rash (22,8%), dolore addominale (17,2%), nausea (15,6%), ipertensione (14,0%) e tosse (11,2%). La natura delle ADR riscontrate nei pazienti pediatrici è simile a quella osservata nei pazienti adulti ma l'incidenza è più alta nei pazienti pediatrici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Ciò 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati coerenti con le reazioni avverse al farmaco già elencate in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.8)

Trattamento

In caso di sovradosaggio devono essere adottate misure di supporto. Se ritenuto opportuno si può somministrare carbone attivo. L'itraconazolo non può essere rimosso dall'emodialisi. Non si dispone di un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici.

Codice ATC: J02A C02

Meccanismo d'azione

L'itraconazolo inibisce l'enzima fungino 14 α demetilasi, causando una deplezione dell'ergosterolo e la distruzione della sintesi della membrana fungina.

Relazione Farmacocinetica/Farmacodinamica (PK/PD)

Per l'itraconazolo, e i triazoli in generale, la relazione PK/PD risulta poco chiara e complicata da una limitata conoscenza delle proprietà farmacocinetiche degli antifungini.

Meccanismi di resistenza

La resistenza dei funghi agli azoli si manifesta lentamente e spesso è il risultato di una serie di mutazioni genetiche. I meccanismi che sono stati descritti sono:

- Iper-espressione del gene *ERG11*, che codifica per la 14-alfa-demetilasi (enzima target)
- Mutazioni puntiformi del gene *ERG11* che provocano una diminuzione dell'affinità della 14-alfa-demetilasi per l'itraconazolo
- Iper-espressione del trasportatore di membrana del farmaco che porta ad un aumento dell'efflusso di itraconazolo dalla cellula fungina (cioè rimozione di itraconazolo dal suo target)

- Resistenza crociata. Per *Candida* spp. è stata osservata una resistenza crociata tra diversi membri della classe degli azoli anche se la resistenza ad uno di questi componenti non comporta necessariamente che vi sia resistenza agli altri azoli.

Breakpoints

Per l'itraconazolo non sono ancora disponibili breakpoints per i funghi utilizzando il metodo EUCAST.

Utilizzando il metodo CLSI, sono stati stabiliti breakpoints per l'itraconazolo ricavati da infezioni micotiche superficiali e solo per le specie di *Candida*. I breakpoints proposti dal CLSI sono: sensibile $\leq 0,125$ mg/L e resistente ≥ 1 mg/L.

La prevalenza della resistenza acquisita può variare a seconda delle aree geografiche e del periodo; sarebbe opportuno avere queste informazioni a livello locale, soprattutto in caso di trattamento di infezioni gravi. Quando necessario, se, a causa della resistenza locale, l'utilità del trattamento per alcune infezioni può risultare incerta, bisogna rivolgersi al parere di un esperto.

La sensibilità *in vitro* dei funghi all'itraconazolo dipende dalle dimensioni dell'inoculo, dalla temperatura di incubazione, dalla fase di crescita dei funghi e dal terreno di coltura utilizzato. Per questo motivo, la concentrazione minima inibente dell'itraconazolo può variare molto.

La sensibilità riportata nella tabella sottostante è basata su $MIC_{90} < 1$ mg di itraconazolo/L. Non esistono correlazioni tra la sensibilità *in vitro* e l'efficacia clinica.

<u>Specie comunemente sensibili</u>
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i> *
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (in passato <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporium</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffeii</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u>
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
<u>Funghi intrinsecamente resistenti</u>
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>

Scopulariopsis spp.

¹ Si possono riscontrare questi funghi in pazienti tornati da viaggi al di fuori dell'Europa

² Sono stati segnalati ceppi di *Aspergillus fumigatus* itraconazolo-resistenti

³ Sensibilità intrinseca intermedia

Popolazione pediatrica

La tollerabilità e la sicurezza di SPORANOX soluzione orale è stata studiata nella profilassi delle infezioni micotiche in 103 pazienti pediatrici neutropenici di età compresa tra 0 e 14 anni (mediana 5 anni) in uno studio in aperto non controllato di fase III. La maggior parte dei pazienti (78%) era stata sottoposta a trapianto di midollo allogenico per neoplasie ematologiche. Tutti i pazienti hanno ricevuto 5 mg/kg/die di SPORANOX soluzione orale come dose singola o in dosi frazionate. Non si sono potute ricavare conclusioni formali riguardanti l'efficacia, a causa del disegno dello studio. Gli eventi avversi più comuni considerati con sicurezza come possibilmente correlati ad itraconazolo sono stati vomito, alterazione della funzione epatica e dolore addominale.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Itraconazolo

Caratteristiche farmacocinetiche generali

Le concentrazioni plasmatiche di picco di itraconazolo sono raggiunte entro 2,5 ore dalla somministrazione della soluzione orale. A causa della sua farmacocinetica non-lineare, l'itraconazolo si accumula nel plasma dopo somministrazione di dosi multiple. Le concentrazioni allo steady-state sono raggiunte generalmente entro circa 15 giorni, con valori di C_{max} e valori di AUC 4-7 volte più elevati di quelli osservati dopo dose singola. Valori di C_{max} allo steady-state di 2 mcg/ml vengono raggiunti dopo somministrazione di una dose orale di 200 mg una volta al giorno. L'emivita terminale di itraconazolo varia generalmente da 16 a 28 ore dopo dose singola e aumenta a 34-42 ore con dosi ripetute. Non appena interrotto il trattamento, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono fino a raggiungere valori quasi non rilevabili entro 7-14 giorni, in funzione della dose e della durata del trattamento. La clearance plasmatica totale media di itraconazolo dopo somministrazione endovenosa è di 278 ml/min. A dosi più elevate, la clearance di itraconazolo si riduce, a causa della saturazione del metabolismo epatico.

Assorbimento

L'itraconazolo viene rapidamente assorbito dopo somministrazione della soluzione orale. I livelli plasmatici di picco di itraconazolo vengono raggiunti entro 2,5 ore dalla somministrazione della soluzione orale assunta a stomaco vuoto. La biodisponibilità assoluta osservata di itraconazolo, se assunto a stomaco pieno, è di circa il 55% ed aumenta del 30% quando la soluzione orale è assunta a stomaco vuoto. A parità di dose, l'esposizione ad itraconazolo è superiore con la formulazione in soluzione orale rispetto alla formulazione in capsule (vedere paragrafo 4.4).

Distribuzione

La maggior parte di itraconazolo nel plasma è legato alle proteine (99,8%), in modo particolare all'albumina (99,6% per l'idrossi-metabolita). Esso ha anche una marcata affinità per i lipidi. Solo lo 0,2% dell'itraconazolo è presente nel plasma come farmaco libero. L'itraconazolo si distribuisce, nel corpo, secondo un ampio volume apparente (> 700 L), suggerendo un'ampia distribuzione tissutale. Le concentrazioni nel polmone, nel rene, nel fegato, nelle ossa, nello stomaco, nella milza e nel muscolo sono 2 o 3 volte più alte delle corrispondenti concentrazioni nel plasma, e la distribuzione nei tessuti cheratinizzati, in particolare nella cute, è fino a 4 volte più alta. Le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono molto più basse rispetto a quelle plasmatiche, tuttavia è stata dimostrata l'efficacia nelle infezioni del liquido cerebrospinale.

Metabolismo

L'itraconazolo è estesamente metabolizzato a livello epatico in un ampio numero di metaboliti.

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che il CYP3A4 è l'enzima principale coinvolto nel metabolismo di itraconazolo. Il metabolita principale è l'idrossi-itraconazolo, che *in vitro* mostra un'attività antimicotica paragonabile a quella dell'itraconazolo. Le concentrazioni plasmatiche più basse di questo metabolita sono circa il doppio di quelle dell'itraconazolo.

Eliminazione

L'itraconazolo è escreto principalmente sotto forma di metaboliti inattivi nelle urine (35%) e nelle feci (54%) entro una settimana dalla somministrazione di una dose di soluzione orale.

L'escrezione renale dell'itraconazolo e del suo metabolita attivo idrossi-itraconazolo è inferiore all'1% di una dose somministrata endovena. A seguito della somministrazione di una dose orale di farmaco radiomarcato, l'escrezione fecale di farmaco immodificato varia dal 3% al 18% della dose somministrata.

Poiché la redistribuzione di itraconazolo dai tessuti cheratinizzati sembra essere trascurabile, l'eliminazione di itraconazolo da questi tessuti è legata al turnover epidermico. Diversamente a quanto accade nel plasma, l'itraconazolo permane nella cute per 2-4 settimane dopo la fine di un trattamento di 4 settimane e permane nella cheratina ungueale – ove si può rilevare già una settimana dopo l'inizio del trattamento – per almeno sei mesi dopo la fine di un trattamento di 3 mesi.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

L'itraconazolo è prevalentemente metabolizzato nel fegato.

E' stato condotto uno studio di farmacocinetica somministrando una dose singola da 100 mg di itraconazolo capsule a 6 soggetti sani ed a 12 cirrotici.

Nel gruppo dei soggetti cirrotici è stata riportata una riduzione statisticamente significativa nella C_{max} media (47%) e un aumento di 2 volte dell'emivita di eliminazione (37 ± 17 ore vs 16 ± 5 ore) di itraconazolo rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, l'esposizione totale all'itraconazolo, basata sull'AUC, era simile nei pazienti con cirrosi e nei soggetti sani. Non sono disponibili dati sull'assunzione a lungo termine di itraconazolo nei pazienti affetti da cirrosi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con compromissione renale. Uno studio di farmacocinetica con una singola dose di itraconazolo da 200 mg (4 capsule da 50 mg) è stato condotto su tre gruppi di pazienti con compromissione renale (uremia: n=7; emodialisi: n=7; dialisi peritoneale ambulatoriale continua: n=5). Nei soggetti uremici con una clearance della creatinina media di $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, l'esposizione, valutata sull'AUC, era leggermente ridotta rispetto ai parametri della popolazione normale. Questo studio non ha dimostrato alcun effetto significativo dell'emodialisi o della dialisi peritoneale ambulatoriale continua sulla farmacocinetica di itraconazolo (T_{max} , C_{max} , e AUC_{0-8h}). La concentrazione plasmatica *versus* i profili temporali mostra ampie variazioni intersoggetto in tutti e tre i gruppi.

Dopo una singola dose somministrata per via endovenosa, le emivite terminali medie di itraconazolo nei pazienti con compromissione renale lieve (definita in questo studio come $CrCl$ 50-79 ml/min), moderata (definita in questo studio come $CrCl$ 20-49 ml/min) e grave (definita in questo studio come $CrCl$ <20 ml/min) erano simili a quelle dei soggetti sani (range in media di 42-49 ore vs 48 ore rispettivamente nei pazienti con compromissione renale e nei soggetti sani). L'esposizione totale ad itraconazolo, valutata sulla base dell'AUC, era diminuita nei pazienti con compromissione renale moderata e grave rispettivamente di circa il 30% e 40%, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

Non sono disponibili dati sull'uso a lungo termine di itraconazolo in pazienti con compromissione renale. La dialisi non ha effetto sull'emivita o sulla clearance di itraconazolo o di idrossi-itraconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti due studi di farmacocinetica in bambini neutropenici di età compresa tra 6 mesi e 14 anni ai quali SPORANOX soluzione orale è stato somministrato a dosi di 5 mg/kg una o due volte al giorno.

L'esposizione a itraconazolo è stata in qualche caso più alta nei bambini di età maggiore (6-14 anni) rispetto ai bambini di età inferiore. In tutti i bambini, concentrazioni plasmatiche efficaci di

itraconazolo sono state raggiunte entro 3-5 giorni dall'inizio del trattamento e si sono mantenute nel corso della terapia.

Idrossipropil-β-ciclodestrina

La biodisponibilità orale dell'idrossipropil-β-ciclodestrina somministrata come solubilizzante della soluzione orale di itraconazolo è mediamente inferiore allo 0,5%, ed è simile a quella dell'idrossipropil-β-ciclodestrina somministrata da sola. Questa bassa biodisponibilità dell'idrossipropil-β-ciclodestrina non viene modificata dalla presenza di cibo ed è simile sia dopo somministrazione singola che dopo somministrazioni ripetute.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Itraconazolo

Dati non clinici su itraconazolo non hanno dato indicazione di genotossicità, carcinogenicità primaria o compromissione della fertilità. Ad alte dosi si sono osservati effetti sulla corteccia surrenale, sul fegato e sul sistema dei fagociti mononucleati ma tali effetti sembrano avere scarsa rilevanza per l'uso clinico proposto. È stato riscontrato che l'itraconazolo, ad alte dosi, causa un incremento dose-dipendente di tossicità materna, embriotossicità e teratogenicità nei ratti e nei topi. In cani giovani, a seguito di somministrazione cronica di itraconazolo, è stata osservata una minor densità minerale ossea globale e nei ratti sono stati osservati ridotta attività delle ossa piatte, assottigliamento della zona compatta delle ossa grandi ed aumentata fragilità ossea.

Idrossipropil-β-ciclodestrina

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva e dello sviluppo. In uno studio di carcinogenesi nel ratto l'idrossipropil-β-ciclodestrina ha indotto adenocarcinomi nell'intestino crasso e nel pancreas esocrino. Questi risultati non sono stati osservati in un analogo studio di carcinogenicità nel topo. La rilevanza clinica degli adenocarcinomi nell'intestino crasso è bassa e il meccanismo di induzione degli adenocarcinomi nel pancreas esocrino non è considerato rilevante per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropil-β-ciclodestrina, sorbitolo E420, glicole propilenico, aroma di ciliegia 1 (contiene 1,2 glicole propilenico E1520 e acido acetico E260), aroma di ciliegia 2 (contiene 1,2 glicole propilenico E1520 e acido lattico E270), caramello, saccarina sodica, acido cloridrico e sodio idrossido (per regolazione del pH), acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni come confezionato per la vendita.

1 mese dopo la prima apertura del contenitore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato da 150 ml con tappo a vite a prova di bambino in polipropilene e con anello di chiusura in LDPE.

È fornito un misurino dosatore graduato a 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

SPORANOX soluzione orale viene fornito in flaconi con tappo a prova di bambino e deve essere aperto nel modo seguente: premere verso il basso il tappo a vite di plastica e ruotare contemporaneamente in senso antiorario.

Con Sporanox soluzione orale viene fornito un tappo dosatore. Usare il tappo dosatore così come è posto sul flacone. Assicurarsi che il lato con le tacche graduate (la parte meno capiente) sia rivolto verso l'alto; quella è la parte da riempire. Quando la freccia punta verso l'alto, il lato corretto è il più alto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027808029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 05.02.1998

Rinnovo dell'Autorizzazione (Common Renewal Date - durata illimitata): 26.04.2006

10. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPORANOX IV 10 mg/ml concentrato e solvente, soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di Sporanox IV concentrato contiene 10 mg di itraconazolo.

Una fiala da 25 ml contiene 250 mg di itraconazolo (itraconazolo sale triclorigrato formato in situ).

Ogni ml di soluzione ricostituita contiene 3,33 mg di itraconazolo.

Ogni singola dose di 200 mg di itraconazolo corrisponde a 60 ml della soluzione ricostituita.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione.

Sporanox IV 10 mg/ml concentrato e solvente (sodio cloruro iniettabile 0,9%) per soluzione per infusione è presentato in una confezione costituita da:

- (a) 25 ml di Sporanox IV 10 mg/ml concentrato per infusione; una fiala di vetro contenente soluzione incolore.
- (b) 50 ml di sodio cloruro iniettabile 0,9% solvente per soluzione per infusione; una sacca di polipropilene contenente soluzione incolore.
- (c) Linea di estensione con valvola di chiusura a 2 vie e filtro in linea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Sporanox IV è indicato nel trattamento dell'istoplasmosi.

Sporanox IV è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni micotiche sistemiche quando il trattamento sistemico antimicotico di prima scelta non è adatto o si è dimostrato inefficace (a causa di patologie di base, insensibilità del patogeno o tossicità del farmaco).

Trattamento di aspergillosi, candidosi e criptococcosi (inclusa la meningite criptococcica): nei pazienti immunocompromessi con criptococcosi e in tutti i pazienti con criptococcosi del sistema nervoso centrale.

Bisogna considerare eventuali linee-guida nazionali e/o locali per l'utilizzo appropriato dei farmaci antimicotici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il prodotto è fornito con una linea di estensione con valvola di chiusura a 2 vie e filtro da 0,2 µm in linea. La linea di estensione dedicata, comprensiva di filtro, deve essere utilizzata per garantire la corretta somministrazione del prodotto (vedere paragrafo 6.6).

Sporanox IV viene somministrato per i primi due giorni con una dose d'attacco due volte al giorno, seguito da un'unica dose giornaliera.

1° e 2° giorno di trattamento: infusione della durata di un'ora di 200 mg (60 ml di soluzione ricostituita) di Sporanox IV 2 volte al giorno (vedere paragrafo 6.6).

Dal 3° giorno: infusione della durata di un'ora di 200 mg (60 ml di soluzione ricostituita) di Sporanox IV ogni giorno.

La sicurezza di impiego per un periodo superiore a 14 giorni non è stata accertata.

Uso nei bambini

I dati clinici sull'uso di Sporanox IV nei pazienti pediatrici sono limitati. L'uso di Sporanox IV nei pazienti pediatrici non è raccomandato a meno che si determini che il potenziale beneficio superi i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Uso negli anziani

Poiché i dati clinici disponibili sull'uso di Sporanox IV nei pazienti anziani sono limitati, si consiglia di somministrare il prodotto in questi pazienti solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio. In generale si raccomanda che la scelta della dose per un paziente anziano debba essere tenuta in considerazione, riflettendo la maggiore frequenza della ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e di patologie concomitanti o di altre terapie farmacologiche (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei pazienti con compromissione renale

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via endovenosa in pazienti con compromissione renale.

L'idrossipropil- β -ciclodestrina, uno dei componenti utilizzati nella formulazione di Sporanox per somministrazione endovenosa, viene eliminata per filtrazione glomerulare. Conseguentemente, nei pazienti con compromissione renale grave, definita come clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, l'uso di Sporanox IV è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Sporanox IV deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale lieve e moderata. I livelli di creatinina nel siero devono essere attentamente monitorati ed in caso di sospetta tossicità renale deve essere valutato il passaggio alla formulazione orale di capsule di Sporanox (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uso nei pazienti con compromissione epatica

Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo in pazienti con compromissione epatica. Bisogna somministrare con cautela il farmaco in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità all'itraconazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Sporanox IV non può essere utilizzato nei casi in cui sia controindicato l'impiego di soluzione fisiologica.-

L'eccipiente idrossipropil- β -ciclodestrina viene eliminato attraverso filtrazione glomerulare. Quindi, nei pazienti con compromissione renale grave, definita come clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, l'uso di Sporanox IV è controindicato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).-

La co-somministrazione di un numero di substrati di CYP3A4 è controindicata con SPORANOX IV (vedere paragrafi 4.4 e 4.5):

Sporanox IV non deve essere utilizzato durante la gravidanza per condizioni che non siano di pericolo di vita (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità crociata

Non vi sono informazioni sulla ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri agenti antimicotici azolici. E' necessaria cautela nella prescrizione di SPORANOX IV ai pazienti con ipersensibilità ad altri azoli.

Effetti sulla funzionalità cardiaca

In uno studio su volontari sani con SPORANOX IV, è stata osservata una transitoria riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra che si è risolta prima della successiva infusione. Uno studio simile non è stato condotto nella popolazione target di pazienti.

Itraconazolo ha dimostrato di avere un effetto inotropo negativo e SPORANOX è stato associato a episodi di insufficienza cardiaca congestizia. L'insufficienza cardiaca è stata riportata più frequentemente nelle segnalazioni spontanee con dosaggi giornalieri di 400 mg piuttosto che con dosaggi giornalieri inferiori, suggerendo che il rischio di insufficienza cardiaca potrebbe aumentare se aumenta la dose giornaliera di itraconazolo.

SPORANOX non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o con storia di insufficienza cardiaca congestizia a meno che il beneficio atteso non sia chiaramente superiore al rischio.

I medici devono valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio della terapia con SPORANOX in pazienti con noti fattori di rischio per insufficienza cardiaca congestizia. Questi fattori di rischio comprendono *patologie cardiache come la patologia ischemica e valvolare, patologie polmonari significative come la malattia polmonare cronica ostruttiva, l'insufficienza renale e altre patologie edematose*. Questi pazienti devono essere informati riguardo ai segni e ai sintomi di insufficienza cardiaca congestizia, trattati con cautela e monitorati durante la terapia per quanto riguarda i segni ed i sintomi della insufficienza cardiaca congestizia. Se questi segni o sintomi dovessero manifestarsi durante il trattamento, SPORANOX deve essere sospeso.

E' necessario usare cautela nella co-somministrazione di itraconazolo e calcio antagonisti (vedere paragrafo 4.5.).

Effetti epatici

Con l'utilizzo di SPORANOX si sono verificati casi molto rari di grave epatotossicità, inclusi alcuni casi fatali di insufficienza epatica acuta. Alcuni di questi casi hanno coinvolto pazienti che non avevano una pre-esistente epatopatia. Alcuni di questi casi si sono verificati nel primo mese di trattamento, inclusi alcuni casi osservati durante la prima settimana. Nei pazienti in trattamento con SPORANOX deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità epatica. I pazienti devono essere istruiti a segnalare prontamente al proprio medico segni e sintomi indicativi di epatite come anoressia, nausea, vomito, astenia, dolore addominale o urine scure. In questi pazienti il trattamento deve essere immediatamente interrotto e devono essere condotti test sulla funzionalità epatica. La maggior parte dei casi di grave epatotossicità ha coinvolto pazienti che avevano una pre-esistente epatopatia, che erano trattati per indicazioni sistemiche, avevano altre condizioni mediche concomitanti significative e/o stavano assumendo altri farmaci epatotossici.

Uso pediatrico

I dati clinici relativi all'utilizzo di SPORANOX IV in pazienti pediatrici sono limitati. L'impiego di SPORANOX IV nei pazienti pediatrici non è raccomandato a meno che non si determini che il potenziale beneficio superi il rischio potenziale.

Impiego negli anziani

Poiché i dati clinici disponibili relativi all'utilizzo di SPORANOX IV in pazienti anziani sono limitati, si consiglia di utilizzare SPORANOX IV in questi pazienti solo se il potenziale beneficio supera il rischio potenziale.

In generale si raccomanda che la scelta della dose per un paziente anziano debba essere tenuta in considerazione, riflettendo la maggiore frequenza della ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e di patologie concomitanti o di altre terapie farmacologiche (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi con itraconazolo per via endovenosa in pazienti con compromissione epatica. Sono disponibili dati limitati sull'uso di itraconazolo somministrato per via orale in pazienti con compromissione epatica. E' necessario somministrare con cautela il farmaco 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 di itraconazolo osservata in uno studio clinico con itraconazolo capsule a dose orale singola in pazienti cirrotici, quando si decide di iniziare una terapia con altri medicinali metabolizzati da CYP3A4.

Nei pazienti con livelli elevati o anormali di enzimi epatici o patologia attiva del fegato o che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri medicinali, il trattamento con SPORANOX è fortemente sconsigliato a meno che non ci sia una situazione grave o pericolosa per la vita dove il beneficio atteso superi 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 paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

L'idrossipropil- β -ciclodestrina, somministrata per via endovenosa, viene eliminata attraverso filtrazione glomerulare. Quindi, nei pazienti con compromissione renale grave - definita come clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min - SPORANOX IV è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

SPORANOX IV deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale di gravità inferiore. In pazienti con compromissione renale lieve o moderata, i livelli di creatinina nel siero devono essere attentamente monitorati ed in caso di sospetta tossicità renale deve essere valutato il passaggio alla formulazione orale in capsule di SPORANOX (vedere paragrafo 4.4).

Perdita dell'udito

Sono stati segnalati casi transitori o permanenti di perdita dell'udito in pazienti trattati con itraconazolo. Molte di queste segnalazioni hanno riportato la somministrazione contemporanea di chinidina che è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Neuropatia

Se si manifesta una neuropatia che può essere attribuita a SPORANOX IV, il trattamento deve essere interrotto.

Resistenza crociata

Nelle candidosi sistemiche, se si sospettano ceppi di Candida species resistenti al fluconazolo, non è detto che essi siano sensibili ad itraconazolo, pertanto 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 o sicurezza di itraconazolo e/o del medicinale somministrato contemporaneamente. Per esempio, l'uso di itraconazolo con agenti che inducono CYP3A4 può portare a concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche di itraconazolo e quindi a fallimento del trattamento. Inoltre, l'uso di itraconazolo con alcuni substrati di CYP3A4 può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e ad eventi avversi gravi e/o potenzialmente pericolosi per la vita, come prolungamento del QT e tachiaritmie ventricolari compresa l'insorgenza di torsione di punta, una aritmia potenzialmente fatale. Il medico deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto co-somministrato per ulteriori informazioni riguardanti gli eventi avversi gravi o potenzialmente pericolosi per la vita che potrebbero verificarsi in caso di aumento delle concentrazioni plasmatiche di quel medicinale. Per raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione di medicinali controindicati, non raccomandati o raccomandati al l'uso con cautela in associazione con itraconazolo, si rimanda al paragrafo 4.5.

4.5. Interazioni con altri medicinali e 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. In maniera analoga, l'itraconazolo può modificare la farmacocinetica di altre sostanze che condividono questa via metabolica. L'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4 e un inibitore della glicoproteina-P. Quando si usa un medicinale concomitante, si raccomanda di consultare il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per informazioni sulla via metabolica e sull'eventuale necessità di aggiustamento delle dosi.

Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo

La co-somministrazione di itraconazolo con potenti induttori enzimatici del CYP3A4 può diminuire l'esposizione di itraconazolo e di idrossi-itraconazolo di entità tale da poterne ridurre l'efficacia. Gli esempi includono:

Antibatterici: isoniazide, rifabutina (vedere anche "Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo"), rifampicina.

Antiepilettici: carbamazepina (vedere anche "Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo"), fenobarbitale, fenitoina.

Antivirali: efavirenz, nevirapina.

Medicinali di origine vegetale: **Hypericum perforatum** (Erba di San Giovanni).

Pertanto, la somministrazione di potenti induttori enzimatici di CYP3A4 con itraconazolo non è raccomandata. Si raccomanda di evitare l'uso di questi medicinali da due settimane prima e durante il trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi di una riduzione potenziale di efficacia di itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare l'attività antimicotica e, se necessario, aumentare la dose di itraconazolo.

Medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di itraconazolo

Potenti inibitori di CYP3A4 possono aumentare l'esposizione di itraconazolo. Gli esempi includono:

Antibatterici: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina.

Antivirali: darunavir potenziato con ritonavir, fosamprenavir potenziato con ritonavir, indinavir (vedere anche "Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo"), ritonavir (vedere anche "Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo").

Si raccomanda di usare con cautela questi medicinali quando co-somministrati con itraconazolo IV. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti che devono assumere itraconazolo in concomitanza a potenti inibitori di CYP3A4 per segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti farmacologici di itraconazolo e, se necessario, diminuire la dose di itraconazolo. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di itraconazolo.

Medicinali la cui concentrazione plasmatica può essere aumentata dall'itraconazolo

Itraconazolo e il suo maggior metabolita, idrossi-itraconazolo, possono inibire il metabolismo di medicinali metabolizzati da CYP3A4 e possono inibire il trasporto dei medicinali mediante la glicoproteina-P, che può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e/o dei loro metaboliti attivi quando somministrati con itraconazolo. L'effetto di inibizione completa di itraconazolo è ottenuta dopo che viene raggiunto lo stato stazionario nel

plasma (vedere paragrafo 5.2). Gli effetti di itraconazolo nell'aumentare l'AUC di altri medicinali possono essere elevati anche di 11 volte, come si è visto con midazolam per via orale (un substrato sensibile a CYP3A4) quando co-somministrato con itraconazolo 200mg/die. Queste elevate concentrazioni plasmatiche possono probabilmente aumentare o prolungare sia gli effetti terapeutici che gli eventi avversi di questi medicinali. I medicinali metabolizzati da CYP3A4 noti per prolungare l'intervallo QT potrebbero essere controindicati con itraconazolo, dal momento che l'associazione potrebbe portare a tachiaritmie ventricolari inclusa l'insorgenza di torsione di punta, un'aritmia potenzialmente fatale. L'effetto inibitorio completo non si ottiene fino al conseguimento di itraconazolo allo stato stazionario, che è raggiunto in circa 2-4 giorni per SPORANOX IV (vedere paragrafo 5.2).

Una volta terminato il trattamento, la concentrazione plasmatica di itraconazolo diminuisce fino ad una concentrazione quasi non rilevabile entro 7-14 giorni, in base alla dose e alla durata del trattamento. Nei pazienti con cirrosi epatica o in soggetti che ricevono inibitori del CYP3A4, la diminuzione della concentrazione plasmatica può essere più graduale. Questo è particolarmente importante quando viene iniziata una terapia con medicinali il cui metabolismo è influenzato dall'itraconazolo.

I medicinali che interagiscono sono classificati come controindicati, non raccomandati o da usare con cautela con itraconazolo tenendo conto dell'entità dell'aumento della concentrazione e del profilo di sicurezza del medicinale interagente. La potenziale interazione dei farmaci elencati è stata valutata sulla base di studi di farmacocinetica su uomini con itraconazolo, e/o studi di farmacocinetica su uomini 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 due settimane successive l'interruzione del trattamento con itraconazolo.
- “Non raccomandato”: si raccomanda di evitare l'uso del medicinale durante e per due settimane dopo l'interruzione del trattamento con itraconazolo, a meno che i benefici superino i rischi potenzialmente aumentati degli eventi avversi. Se non si può evitare la co-somministrazione, si raccomanda un monitoraggio clinico dei segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, ridurre la dose o interrompere il trattamento. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.
- “Usare con cautela”: si raccomanda un attento monitoraggio quando il medicinale è co-somministrato con itraconazolo. Dopo la co-somministrazione, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o degli eventi avversi del medicinale interagente e, se necessario, di ridurre la dose. Quando appropriato, si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica.

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

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
Alfa-bloccanti		Tamsulosina	
Analgesici		Fentanil	alfentanil, buprenorfina ev e sublinguale, oxicodone metadone ^c
Antiarritmici	disopiramide, dofetilide, dronedarone chinidina		digossina
Antibatterici		rifabutina ^a	
Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici	dabigatran	rivaroxaban	coumarinici, cilostazolo

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
Antiepilettici		carbamazepina ^a	
Antidiabetici			repaglinide, saxagliptin
Antielmintici Antiprotozoari	e alofantrina		praziquantel
Antiistaminici	mizolastina, terfenadina	ebastina	
Antiemcranici	alcaloidi dell'ergot come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)	eletriptan	
Antineoplastici	irinotecan	dasatinib, lapatinib, nilotinib, trabectedina	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilone, trimetrexato, alcaloidi della vinca
Antipsicotici, Ansiolitici ed Ipnotici	midazolam orale, pimozide, quetiapina, sertindolo, triazolam		alprazolam, aripiprazolo, brotizolam, buspirone, aloperidolo, midazolam ev, perospirone, risperidone
Antivirali			maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Beta-bloccanti			nadololo
Bloccanti dei canali del calcio	bepidil, lercanidipina, nisoldipina	felodipina	altri diidropiridine, compreso verapamil
Farmaci cardiovascolari, Vari	aliskiren, ivabradina, ranolazina		
Diuretici	Eplerenone		
Farmaci gastrointestinali	cisapride, domperidone		aprepitant
Immunosoppressori		ciclesonide, everolimus, temsirolimus	budesonide, ciclosporina, desametasone, fluticasone,

Classe farmacologica	Controindicato	Non raccomandato	Usare con cautela
			metilprednisolone, rapamicina (anche nota come sirolimus), tacrolimus
Ipolipemizzanti	lovastatina, simvastatina	atorvastatina	
Farmaci respiratori		salmeterolo	
SSRI, Triciclici e Antidepressivi correlati			reboxetina
Farmaci urologici	fesoterodina, in pazienti con compromissione renale da moderata a grave, o compromissione epatica da moderata a grave, sildenafil, quando indicato per l'ipertensione arteriosa polmonare solifenacina, in soggetti con compromissione renale grave, o compromissione epatica moderata, vardenafil, negli uomini di età superiore ai 75 anni di età	tolterodina, vardenafil, in uomini di età inferiore o uguale a 75 anni	fesoterodina, sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile, solifenacina, tadalafil
Altri	colchicina, nei soggetti con compromissione renale o epatica	colchicina	alitretinoina (formulazione orale), cinacalcet, tolvaptan,

^aVedere anche *Medicinali che possono diminuire la concentrazione plasmatica di itraconazolo*

^bVedere anche *Medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di itraconazolo*

^cE' stata segnalata torsione di punta

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, includendo il monitoraggio per qualsiasi diminuzione di efficacia di meloxicam con aggiustamenti del dosaggio, se necessario.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

SPORANOX IV non deve essere usato in gravidanza ad eccezione dei casi ove, essendoci pericolo di vita, si ritenga che il potenziale beneficio per la madre superi il rischio per il feto (vedere paragrafo 4.3).

Negli studi sull'animale, l'itraconazolo ha dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Dati epidemiologici sull'esposizione a SPORANOX durante il primo trimestre di gravidanza – prevalentemente in pazienti che avevano ricevuto un trattamento a breve termine per candidosi vulvovaginali – non hanno mostrato un rischio aumentato di malformazioni se confrontati a soggetti di controllo non esposti ad alcuna sostanza teratogena conosciuta.

Donne in età fertile

Donne in età fertile, in trattamento con SPORANOX IV, devono adottare adeguate misure contraccettive. Un'efficace contraccezione deve essere mantenuta fino alla mestruazione successiva al termine del trattamento con SPORANOX IV.

Allattamento

Una quantità molto piccola di itraconazolo viene escreta nel latte materno. Itraconazolo non deve essere somministrato a donne che allattano.

L'allattamento deve essere sospeso prima dell'assunzione di itraconazolo.

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 che in alcune circostanze si possano verificare reazioni avverse come vertigini, disturbi della vista, e perdita dell'udito (vedere paragrafo 4.8).

4.8. **Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente riportate durante il trattamento con SPORANOX somministrato per via endovenosa identificate negli studi clinici e/o derivanti da segnalazioni spontanee sono tosse, diarrea, vomito, nausea, rash cutaneo, e edema (incluso edema generalizzato e edema facciale). Le ADR più gravi sono state reazioni 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 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) per informazioni aggiuntive su altri effetti gravi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le ADR elencate nella tabella seguente derivano da uno studio clinico randomizzato, controllato con farmaco attivo, in aperto con SPORANOX somministrato per via endovenosa che ha coinvolto 192 pazienti sottoposti a terapia empirica della neutropenia febbrile e da segnalazioni spontanee.

La tabella seguente presenta le ADR classificate per organo/sistema. Nell'ambito di ogni classificazione organo/sistema, le ADR sono state ordinate in base alla frequenza, usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$);

Molto rara ($< 1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse al farmaco	
Patologie del sistema emolinfopoietico	
<i>Comune</i>	Granulocitopenia
<i>Non comune</i>	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
<i>Comune</i>	Reazioni anafilattoidi, ipersensibilità*
<i>Non nota</i>	Malattia da siero, edema angioneurotico, reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Comune</i>	Iperglicemia, Ipomagnesemia
<i>Non comune</i>	Iperkaliemia
<i>Non nota</i>	Ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici	
<i>Comune</i>	Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	
<i>Comune</i>	Vertigini, Cefalea, Sonnolenza, Tremore
<i>Non comune</i>	Ipoestesia, Disgeusia
Patologie dell'occhio	
<i>Comune</i>	Disturbi visivi (compresi diplopia e annebbiamento della vista)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Non comune</i>	Perdita dell'udito transitoria o permanente*
Patologie cardiache	
<i>Comune</i>	Insufficienza cardiaca, Tachicardia
<i>Non comune</i>	Insufficienza ventricolare sinistra
<i>Non nota</i>	Insufficienza cardiaca congestizia*
Patologie vascolari	
<i>Comune</i>	Iperensione, Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Molto comune</i>	Tosse
<i>Comune</i>	Edema polmonare, Dispnea
<i>Non comune</i>	Disfonia
Patologie gastrointestinali	
<i>Molto comune</i>	Diarrea, Vomito, Nausea
<i>Comune</i>	Costipazione, Dolore addominale, Dispepsia, disturbi gastrointestinali
<i>Non nota</i>	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
<i>Comune</i>	Epatite, ittero, iperbilirubinemia
<i>Non nota</i>	Epatotossicità grave (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Molto comune</i>	Rash cutaneo
<i>Comune</i>	Orticaria, Rash eritematoso, Prurito, Alopecia, Iperidrosi
<i>Non nota</i>	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclastica, fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Comune</i>	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
<i>Comune</i>	Compromissione renale, Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Molto comune</i>	Edema (inclusi edema generalizzato ed edema facciale)
<i>Comune</i>	Dolore al torace, Infiammazione al sito di iniezione, Piressia, Dolore, Fatica, Brividi
Esami diagnostici	
<i>Comune</i>	aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi, aumento dei livelli di fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di lattato deidrogenasi ematica, aumento dei livelli di urea ematica, aumento dei livelli di gamma-glutamilttransferasi, analisi delle urine anormali
<i>Non comune</i>	Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi ematica, Aumento degli enzimi epatici

*vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La seguente lista di ADR aggiuntive associate ad itraconazolo sono state riportate negli studi clinici con SPORANOX soluzione orale e SPORANOX capsule.

Infezioni e infestazioni: sinusite, infezione del tratto respiratorio superiore, rinitei

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipokaliemia

Patologie del sistema nervoso: neuropatia periferica*, parestesia

Patologie dell'orecchio e del labirinto: tinnito

Patologie gastrointestinali: flatulenza

Patologie epatobiliari: insufficienza epatica*, anormale funzionalità epatica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia

Patologie renali e urinarie: pollachiuria

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella: disfunzione erettile, disordini mestruali

Popolazione pediatrica

La sicurezza di SPORANOX IV è stata valutata in 36 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 17 anni che hanno partecipato a tre studi clinici in aperto. Questi pazienti hanno ricevuto almeno una dose di SPORANOX IV per la prevenzione o il trattamento di infezioni micotiche e hanno fornito dati di sicurezza. Sulla base dei dati di sicurezza aggregati derivanti da questi studi clinici, le ADR che si sono manifestate più comunemente nei pazienti pediatrici sono state: piressia (16,7%) e vomito (11,1%). La natura delle ADR riscontrate nei pazienti pediatrici è simile a quella osservata nei pazienti adulti ma in generale l'incidenza è più alta nei soggetti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Ciò 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

In generale, gli eventi avversi registrati nei casi di sovradosaggio sono risultati coerenti con le reazioni avverse all'itraconazolo già elencate in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedi paragrafo 4.8)

Trattamento

Nel caso di sovradosaggio devono essere attuate misure di supporto. L'itraconazolo non può essere rimosso dall'emodialisi. Non si dispone di un antidoto specifico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici.

Codice ATC: J02A C02

Meccanismo d'azione

L'itraconazolo inibisce l'enzima fungino 14 α -demetilasi, causando una deplezione dell'ergosterolo e il blocco della sintesi della membrana fungina.

Relazione Farmacocinetica/Farmacodinamica (PK/PD)

Per l'itraconazolo, e i triazoli in generale, la relazione PK/PD risulta poco chiara e complicata da una limitata conoscenza delle proprietà farmacocinetiche degli antifungini.

Meccanismi di resistenza

La resistenza dei funghi agli azoli sembra svilupparsi lentamente e spesso è il risultato di una serie di mutazioni genetiche. I meccanismi che sono stati descritti sono:

- Iper-espressione del gene *ERG11*, che codifica per la 14-alfa-demetilasi (enzima target)
- Mutazioni puntiformi del gene *ERG11* che provocano una diminuzione dell'affinità della 14-alfa-demetilasi per l'itraconazolo
- Iper-espressione del trasportatore di membrana del farmaco che porta ad un aumento dell'efflusso di itraconazolo dalla cellula fungina (cioè rimozione di itraconazolo dal suo target)
- Resistenza crociata. Per *Candida* spp. è stata osservata una resistenza crociata tra diversi membri della classe degli azoli anche se la resistenza ad uno di questi componenti non comporta necessariamente che vi sia resistenza agli altri azoli.

Breakpoints

Per l'itraconazolo non sono ancora disponibili breakpoints per i funghi utilizzando il metodo EUCAST.

Utilizzando il metodo CLSI, sono stati stabiliti breakpoints per l'itraconazolo ricavati da infezioni micotiche superficiali e solo per le specie di *Candida*. I breakpoints proposti dal CLSI sono: sensibile $\leq 0,125$ mg/L e resistente ≥ 1 mg/L.

La prevalenza della resistenza acquisita può variare a seconda delle aree geografiche e del periodo; sarebbe opportuno avere queste informazioni a livello locale, soprattutto in caso di trattamento di infezioni gravi. Quando necessario, se, a causa della resistenza locale, l'utilità del trattamento per alcune infezioni può risultare incerta, bisogna rivolgersi al parere di un esperto.

La sensibilità *in vitro* dei funghi all'itraconazolo dipende dalle dimensioni dell'inoculo, dalla temperatura di incubazione, dalla fase di crescita dei funghi e dal terreno di coltura utilizzato. Per questi motivi, la concentrazione minima inibente dell'itraconazolo può variare molto.

La sensibilità riportata nella tabella sottostante è basata su $MIC_{90} < 1$ mg di itraconazolo/L. Non esistono correlazioni tra la sensibilità *in vitro* e l'efficacia clinica.

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

¹ Si possono riscontrare questi funghi in pazienti tornati da viaggi al di fuori dell'Europa

² Sono stati segnalati ceppi di *Aspergillus fumigatus* itraconazolo-resistenti

³ Sensibilità intrinseca intermedia

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Itraconazolo

Caratteristiche farmacocinetiche generali

Le concentrazioni plasmatiche di picco di itraconazolo vengono raggiunte alla fine dell'infusione endovenosa, riducendosi successivamente. Le concentrazioni plasmatiche di picco di idrossi-itraconazolo (vedere di seguito Metabolismo) vengono raggiunte entro 3 ore dall'inizio dell'infusione di un'ora, riducendosi successivamente.

A causa della sua farmacocinetica non-lineare, dopo somministrazione di dosi multiple, l'itraconazolo si accumula nel plasma.

In 4 studi di farmacocinetica a dosi multiple, al giorno 1 e 2 di trattamento, ai pazienti sono stati somministrati 200 mg di itraconazolo IV infusi in 1 ora due volte al giorno, seguiti, dal giorno 3 al giorno 7, da 200 mg una volta al giorno infusi in 1 ora. Allo steady-state le concentrazioni di itraconazolo ed idrossi-itraconazolo sono state generalmente raggiunte entro 48 e 96 ore, rispettivamente. Concentrazioni plasmatiche di itraconazolo >250 ng/ml sono state raggiunte nella maggior parte dei pazienti.

La clearance plasmatica media totale di itraconazolo dopo somministrazione endovenosa è 278 ml/min. La clearance dell'itraconazolo diminuisce a dosi elevate a causa della saturazione del metabolismo epatico. Generalmente l'emivita dell'itraconazolo varia da 16 a 28 ore dopo la dose singola e aumenta da 34 a 42 ore dopo dosi ripetute.

Ogni dose da 200 mg di itraconazolo somministrata per via endovenosa contiene 8 g di idrossipropil- β -ciclodestrina che viene utilizzata per aumentare la solubilità dell'itraconazolo. Il profilo farmacocinetico di questi componenti è descritto di seguito (vedere Itraconazolo; vedere Proprietà farmacocinetiche - Idrossipropil- β -ciclodestrina).

Distribuzione

La maggior parte di itraconazolo nel plasma è legato a proteine (99,8%), in modo 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. L'itraconazolo è distribuito in un ampio volume apparente corporeo (> 700L), da cui si deduce un'ampia distribuzione nei tessuti. Le concentrazioni nel polmone, nel rene, nel fegato, nelle ossa, nello stomaco, nella milza e nel muscolo sono 2 - 3 volte più alte delle corrispondenti concentrazioni nel plasma. La distribuzione nei tessuti cheratinizzati, in particolare nella cute, è fino a 4 volte più alta. Le concentrazioni nel liquido cerebrospinale sono molto basse rispetto a quelle plasmatiche, tuttavia è stata dimostrata l'efficacia nelle infezioni del liquido cerebrospinale.

Metabolismo

L'itraconazolo è estesamente metabolizzato a livello epatico in un ampio numero di metaboliti. Gli studi *in vitro* hanno mostrato che il CYP3A4 è l'enzima principale coinvolto nel metabolismo di itraconazolo.

Il principale metabolita è l'idrossi-itraconazolo, che *in vitro* mostra un'attività anti-fungina paragonabile a quella di itraconazolo; la concentrazione plasmatica di questo metabolita è circa il doppio di quella di itraconazolo.

Eliminazione

L'itraconazolo è escreto principalmente sotto forma di metaboliti inattivi nelle urine (35%) e nelle feci (54%) entro una settimana dalla somministrazione di una dose di soluzione orale.

L'escrezione renale dell'itraconazolo e del suo metabolita attivo idrossi-itraconazolo è circa inferiore all'1% di una dose somministrata endovena. A seguito della somministrazione di una dose orale di

farmaco radiomarcato, l'escrezione fecale di farmaco immodificato varia dal 3% al 18% della dose somministrata. Poiché la ridistribuzione di itraconazolo dai tessuti cheratinizzati sembra essere trascurabile, l'eliminazione di itraconazolo da questi tessuti è legata al turnover epidermico. Diversamente a quanto accade nel plasma, l'itraconazolo permane nella cute per 2-4 settimane dopo la fine di un trattamento di 4 settimane e permane nella cheratina ungueale – ove si può rilevare già una settimana dopo l'inizio del trattamento – per almeno sei mesi dopo la fine di un trattamento di 3 mesi.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi con itraconazolo somministrato per via endovenosa in pazienti con compromissione epatica. L'itraconazolo è prevalentemente metabolizzato nel fegato.

E' stato condotto uno studio di farmacocinetica somministrando una dose singola da 100 mg di itraconazolo capsule a 6 soggetti sani ed a 12 cirrotici.

Nel gruppo dei soggetti cirrotici è stata riportata una riduzione statisticamente significativa nella C_{max} media (47%) e un aumento di 2 volte dell'emivita di eliminazione (37 ± 17 ore vs 16 ± 5 ore) di itraconazolo rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, l'esposizione totale all'itraconazolo, basata sull'AUC, era simile nei pazienti con cirrosi e nei soggetti sani. Non sono disponibili dati sull'assunzione a lungo termine di itraconazolo nei pazienti affetti da cirrosi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

Dopo una somministrazione endovenosa di itraconazolo solo una piccola percentuale (<1%) di farmaco immodificato viene eliminata nelle urine.

Dopo una singola somministrazione endovenosa, nei pazienti con compromissione renale lieve (definita in questo studio come CrCl 50-79 ml/min), moderata (definita in questo studio come CrCl 20-49 ml/min) e grave (definita in questo studio come CrCl < 20 ml/min) l'emivita terminale media di itraconazolo è risultata simile a quella riscontrata nei soggetti sani (intervallo medio di 42-49 ore in pazienti con compromissione renale contro 48 ore in soggetti sani). L'esposizione complessiva ad itraconazolo, basata sulla valutazione della AUC, è risultata diminuita all'incirca del 30% e 40% rispettivamente in pazienti con compromissione renale moderata e grave, se paragonata a quella dei soggetti sani.

Non sono disponibili dati sull'assunzione a lungo termine di itraconazolo in pazienti con compromissione renale.

La dialisi non comporta nessun effetto sull'emivita o sulla clearance dell'itraconazolo e dell'idrossi-itraconazolo (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica sull'uso di itraconazolo nella popolazione pediatrica.

Sono stati condotti studi di farmacocinetica in bambini e adolescenti di età compresa tra 5 mesi e 17 anni ai quali è stato somministrato itraconazolo capsule, soluzione orale o formulazione endovenosa.

Le dosi individuali con le capsule e la formulazione orale variavano da 1,5 a 12,5 mg/kg/giorno, con somministrazione da una o due volte al giorno. La formulazione endovenosa è stata somministrata sia come singola infusione alla dose di 2,5 mg/kg sia come infusione una volta al giorno o due volte al giorno alla dose di 2,5 mg/kg. Per la stessa dose giornaliera, la somministrazione due volte al giorno rispetto alla singola somministrazione giornaliera ha prodotto concentrazioni di picco e minime comparabili al singolo dosaggio giornaliero negli adulti. Non è stata osservata una significativa dipendenza dell'AUC e della clearance totale corporea correlata all'età, mentre è stata riportata una debole associazione tra età e volume di distribuzione dell'itraconazolo, C_{max} e tasso di emivita finale. La clearance apparente e il volume di distribuzione dell'itraconazolo sembrano essere correlate al peso.

Idrossipropil-β-ciclodestrina

In pazienti con normale funzionalità renale il profilo farmacocinetico dell'idrossipropil-β-ciclodestrina (componente utilizzato per la preparazione della formulazione di SPORANOX per infusione endovenosa) ha un'emivita breve, che varia da 1 a 2 ore, e dimostra che non si accumula dopo la somministrazione di dosi giornaliere ripetute. In soggetti sani e in pazienti con insufficienza renale da lieve a grave, la maggior parte (>85%) degli 8 g di idrossipropil-β-ciclodestrina

somministrati viene eliminata nelle urine. Dopo una singola somministrazione endovenosa da 200 mg di itraconazolo, nei pazienti con compromissione renale, la clearance dell'idrossipropil-β-ciclodestrina risulta diminuita, risultando in una maggiore esposizione di questi pazienti all'idrossipropil-β-ciclodestrina. In pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, il valore dell'emivita è risultato, rispettivamente, maggiore di due, quattro e sei volte del valore normale di emivita. In questi pazienti, somministrazioni successive per endovena potrebbero comportare un accumulo di idrossipropil-β-ciclodestrina fino a quando non viene raggiunto lo steady-state. L'idrossipropil-β-ciclodestrina viene eliminata dall'emodialisi.

5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

Itraconazolo

Dati non clinici per itraconazolo non hanno dato indicazione di genotossicità, carcinogenicità primaria o compromissione della fertilità. Ad alte dosi sono stati osservati effetti sulla corteccia surrenale, sul fegato e sul sistema dei fagociti mononucleati, ma tali effetti sembrano avere scarsa rilevanza per l'uso clinico proposto. E' stato riscontrato che l'itraconazolo ad alte dosi causa un incremento dose-dipendente della tossicità materna, dell'embriotossicità e della teratogenicità in ratti e topi. In cani giovani, a seguito di somministrazione cronica di itraconazolo, è stata osservata una minor densità minerale ossea globale e nei ratti osservata sono stati osservati ridotta attività delle ossa piatte, assottigliamento della zona compatta delle ossa grandi ed aumentata fragilità ossea.

Idrossipropil-β-ciclodestrina

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva e dello sviluppo. In uno studio di carcinogenesi nel ratto l'idrossipropil-β-ciclodestrina ha indotto adenocarcinomi nell'intestino crasso e nel pancreas esocrino. Questi risultati non sono stati osservati in un analogo studio di carcinogenicità nel topo. La rilevanza clinica degli adenocarcinomi nell'intestino crasso è bassa e il meccanismo di induzione degli adenocarcinomi nel pancreas esocrino non è considerato rilevante per l'uomo.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1. **Elenco degli eccipienti**

Idrossipropil-β-ciclodestrina, glicole propilenico, acido cloridrico concentrato, sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

Sodio Cloruro 0,9% iniettabile

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. **Incompatibilità**

L'itraconazolo può potenzialmente precipitare quando SPORANOX IV viene diluito in soluzioni diverse da quella di Cloruro di Sodio 0,9% (50 ml) preparazione iniettabile inclusa nella confezione.

6.3. **Periodo di validità**

SPORANOX IV:

Periodo di validità del prodotto come confezionato per la vendita: 2 anni.

Sodio Cloruro iniettabile 0,9%: 3 anni.

Soluzione di SPORANOX IV ricostituita: 24 ore.

6.4. **Speciali precauzioni per la conservazione**

SPORANOX IV: conservare a temperatura inferiore ai 25°C. Conservare nel contenitore originale.

Sodio Cloruro 0,9% iniettabile: conservare a temperatura inferiore ai 25°C. Non congelare.

Soluzione ricostituita: conservare al riparo dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere usata immediatamente dopo la sua preparazione. Se questo non avviene, i tempi e le condizioni di conservazione della soluzione ricostituita prima della sua somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2°–8°C, a meno che la diluizione della soluzione ricostituita non sia avvenuta in condizioni controllate e convalidate di asepsi.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

SPORANOX IV: fiala di vetro siliconizzato di tipo I incolore da 25 ml contenente 250 mg di itraconazolo.

Sodio Cloruro 0,9%: sacca flessibile per infusione in polipropilene, munita di dispositivi di entrata e di uscita flessibili e contenente 52-56 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%.

Linea di estensione: tubo in polivinilcloruro con valvola di chiusura a 2 vie e filtro in linea.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento (e la manipolazione)

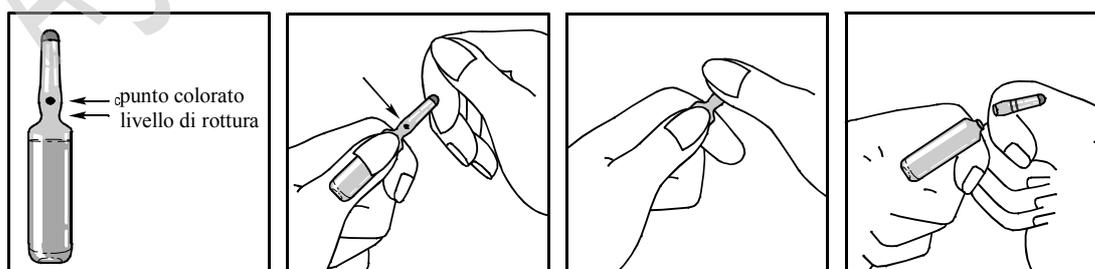
L'itraconazolo potrebbe precipitare quando la fiala da 25 ml di SPORANOX IV concentrato viene diluita in soluzioni diverse dalla soluzione iniettabile da 50 ml di cloruro di sodio allo 0,9%. L'intero contenuto della fiala da 25 ml di SPORANOX IV concentrato deve essere diluito nella sacca da infusione contenente la soluzione di cloruro di sodio, che quindi deve essere utilizzata esclusivamente per la somministrazione di SPORANOX IV concentrato. Devono essere usati solo i componenti contenuti nella confezione vendita (sacca di sodio cloruro, linea di estensione con valvola di chiusura a 2 vie e filtro in linea da 0,2 µm e fiala di SPORANOX IV). SPORANOX IV non può essere somministrato insieme ad altri farmaci o liquidi (vedere paragrafo 6.2). Prima di iniziare la diluizione, SPORANOX IV concentrato e il solvente (soluzione di cloruro di sodio) devono essere controllati visivamente. Per la preparazione della soluzione, utilizzare esclusivamente soluzioni limpide prive di particelle estranee.

L'intero contenuto di SPORANOX IV concentrato deve essere iniettato lentamente nella sacca di cloruro di sodio (fino a 60 secondi). Durante il procedimento di diluizione la soluzione potrebbe presentarsi opalescente ma dovrebbe tornare limpida se lievemente agitata. Potrebbero osservarsi aggregati intrinseci al prodotto quando si osserva visivamente la soluzione subito dopo la ricostituzione e prima della somministrazione. Questi aggregati non interferiscono con la qualità del prodotto.

La linea di estensione dedicata con filtro in linea da 0,2 µm deve essere usata per fare in modo che gli aggregati non raggiungano la circolazione sanguigna del ricevente.

SPORANOX IV deve essere preparato per la somministrazione seguendo le seguenti istruzioni:

Apertura della fiala Rompere la fiala come sotto indicato:



Apertura della sacca di cloruro di sodio

Strappare l'involucro lungo la linea tratteggiata ed estrarre la sacca.

Procedura di lavaggio prima dell'infusione

Prima dell'infusione, il catetere deve essere risciacquato per evitare problemi di compatibilità tra quantità residue di altri farmaci e itraconazolo.

- Riempire la linea di estensione inclusa nella confezione con filtro in linea da 0,2 µm con soluzione sterile di cloruro di sodio 0,9% e connettere direttamente al catetere endovenoso inserito.
- Risciacquare la linea di estensione inserita nella confezione ed il catetere endovenoso inserito con soluzione sterile di cloruro di sodio 0,9%.

Ricostituzione di SPORANOX IV concentrato con la soluzione di cloruro di sodio iniettabile 0,9%

- Ogni componente deve essere a temperatura ambiente.
- Ricostituire solo nella **sacca da infusione** inclusa nella confezione. Aggiungere alla sacca da infusione tutto il contenuto della fiala di SPORANOX IV concentrato, iniettandolo in condizioni asettiche e con una siringa dotata di un ago della lunghezza appropriata (non fornita con il kit di somministrazione), attraverso il dispositivo di accesso aggiuntivo autosigillante.
- Aggiungere l'intero volume (25 ml) di SPORANOX IV concentrato alla sacca in una volta sola e lentamente (fino a 60 secondi). Durante il procedimento di diluizione la soluzione potrebbe presentarsi opalescente. Questo è un fenomeno normale per il prodotto e sparirà subito dopo che l'intero contenuto della fiala da 25 ml di Sporanox IV è stato diluito nella sacca da infusione di sodio cloruro e lievemente agitata.
- Estrarre l'ago dopo l'iniezione di SPORANOX IV concentrato nella sacca.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca una volta che SPORANOX IV concentrato è stato completamente trasferito nella stessa. La soluzione diventerà trasparente ma potrebbero osservarsi aggregati intrinseci al prodotto (descritti come particelle bianche da fibrose a scaglie non cristalline). Questi aggregati non interferiscono con la qualità del prodotto.
- La soluzione così ottenuta deve essere usata immediatamente e mantenuta al riparo dalla luce diretta. Durante la somministrazione, l'esposizione alla normale illuminazione della stanza è accettabile (vedere paragrafo 6.3 e 6.4).

Infusione

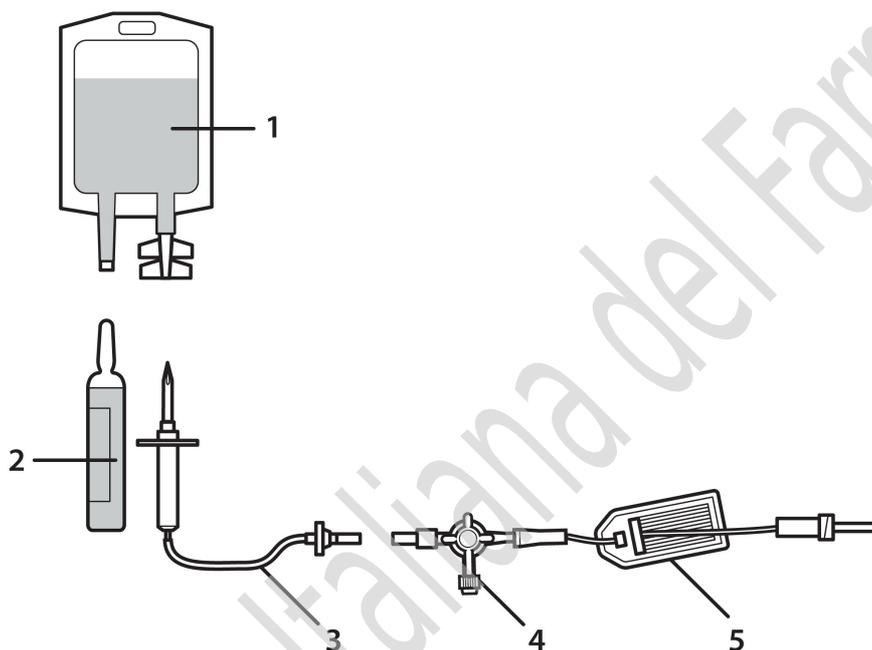
- La soluzione ricostituita è solamente per un'infusione in dose singola. Se la soluzione dovesse essere di colore bianco latte che non scompare dopo una lieve agitazione o contiene particelle estranee, o se la sacca di infusione dovesse essere danneggiata, non procedere con la somministrazione.
- La sacca da infusione ora deve contenere 25 ml di Sporanox IV concentrato e 50 ml di cloruro di sodio iniettabile 0,9%.
- Nota: la linea di infusione per fleboclisi non è fornita nella confezione. Chiudere il dispositivo di controllo del flusso (per es. valvola girevole) della linea di infusione. Rimuovere la parte removibile della porta esterna. Utilizzando tecniche in asepsi, premere il raccordo perforatore del set di infusione nel dispositivo di accesso flessibile della sacca.
- Rilasciare lentamente il dispositivo di controllo del flusso e riempire la camera di gocciolamento fino alla metà comprimendola (pompando).
- Aprire il dispositivo di controllo del flusso finché tutta l'aria è stata eliminata dalla linea di infusione.
- Collegare il set di infusione alla valvola di chiusura a 2 vie della linea di estensione.
- L'infusione di SPORANOX è ora pronta per l'infusione endovenosa al paziente.
- Regolare la velocità di infusione a 1 ml/min (circa 25 gocce/min) tramite il dispositivo di controllo del flusso (per es. valvola girevole o pompa infusione).
- Somministrare **60 ml** della soluzione in circa 1 ora.
- Interrompere l'infusione dopo la somministrazione dei suddetti 60 ml.
- Nota: in questo modo vengono somministrati 200 mg di itraconazolo.
- Lavare la linea di infusione secondo la procedura di seguito descritta.

Procedura di lavaggio dopo l'infusione

Una volta completata l'infusione, è necessario effettuare un lavaggio completo per pulire il catetere. Ciò viene fatto per evitare problemi di incompatibilità tra il residuo di itraconazolo e altri farmaci che potrebbero essere somministrati successivamente attraverso lo stesso catetere.

- Lavare la linea di estensione ed il catetere con 15-20 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio allo 0,9% all'altezza della valvola di chiusura a 2 vie, subito prima del filtro da 0,2µm in linea.
- Effettuare il lavaggio in modo continuo per un periodo tra i 30 secondi ed i 15 minuti.
- Dopo il lavaggio, scollegare ed eliminare la sacca, la linea di infusione e quella di estensione.
- Gettare il set di infusione dopo l'uso. NON sterilizzare o riutilizzare il set di infusione di Sporanox IV.

- Per evitare la precipitazione di itraconazolo, altri medicinali devono essere somministrati tramite il catetere di infusione solo dopo il lavaggio.
- Nel caso di cateteri a lume multiplo, altri farmaci non devono essere somministrati fino a quando l'infusione di SPORANOX IV non è stata completata ed il catetere non è stato lavato.



1. Sacca per infusione di cloruro di sodio
2. Fiala di SPORANOX IV
3. Linea di infusione per fleboclisi (non fornita)
- 4 & 5. Linea di estensione con valvola di chiusura a 2 vie e filtro in linea

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JANSSEN-CILAG SpA

Via M. Buonarroti, 23

20093 COLOGNO MONZESE (Milano)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027808031/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima AIC 21.06.2004

Rinnovo dell'AIC (Common Renewal Date - durata illimitata) 21/07/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO