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.

Eccipienti con effetti noti
Ogni mL di SPORANOX soluzione orale contiene:

400 mg di idrossipropil- β (ciclodestrina);
198 mg di sorbitolo;
104 mg di glicole propilenico;
0,005 mg di etanolo.

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/μl). 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 assunta 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.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di SPORANOX soluzione orale nei bambini non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.
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.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

4.3. Controindicazioni

- SPORANOX soluzione orale è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a itraconazolo o a qualsiasi dei suoi eccipienti.
- SPORANOX soluzione orale non deve essere somministrato in pazienti con evidenza di disfunzione ventricolare come ad esempio insufficienza cardiaca congestizia (ICC) o con anamnesi di ICC, salvo in caso di pericolo di vita o di altre infezioni gravi. 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).
- La co-somministrazione di un numero di substrati di CYP3A4 è controindicata con SPORANOX soluzione orale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Fra questi:

Analgesici; Anestetici		
Alcaloidi dell'ergot (es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)		
Antibatterici per Uso Sistemico, Antimicotici, Antimicotici per Uso Sistemico		
Isavuconazolo		
Antielmintici; Antiprotozoari		
Alofantrina		
Antistaminici per Uso Sistemico		
Astemizolo	Mizolastina	Terfenadina
Agenti Antineoplastici		
Irinotecan		
Agenti Antitrombotici		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirali per Uso Sistemico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o senza Dasabuvir)		
Sistema Cardiovascolare (Agenti sul Sistema Renina-Angiotensina, Antipertensivi, Agenti Beta Bloccanti, Bloccanti i Canali del Calcio, Terapia Cardiaca, Diuretici)		

Aliskiren	Dronedarone	Nisoldipina
Bepridil	Eplerenone	Chinidina
Disopiramide	Ivabradina	Ranolazina
Dofetilide	Lercanidipina	Sildenafil (ipertensione polmonare)
Farmaci gastrointestinali, inclusi antidiarroici, agenti antinfiammatori / antinfettivi intestinali; Antiemetici e antinausea; Farmaci per la costipazione; Farmaci per i disturbi gastrointestinali funzionali		
Cisapride	Domperidone	Naloxegolo
Agenti che modificano i Lipidi		
Lovastatina	Lomitapide	Simvastatina
Psicoanalettiici, Psicolettici (es. Antipsicotici, ansiolitici ed ipnotici)		
Lurasidone	Pimozide	Sertindolo
Midazolam (orale)	Quetiapina	Triazolam
Urologici		
Avanafil	Darifenacina	Solifenacina (in pazienti con insufficienza renale grave o insufficienza epatica da moderata a grave)
Dapoxetina	Fesoterodina (in pazienti con insufficienza renale o epatica moderata o grave).	Vardenafil (in pazienti di età superiore ai 75 anni).
Medicinali vari ed altre sostanze		
Colchicina (in pazienti con insufficienza renale o epatica)	Eliglustat (in pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 (PM), metabolizzatori intermedi (IM) del CYP2D6 o metabolizzatori estensivi (EM) che assumono un inibitore del CYP2D6 forte o moderato).	

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.

È 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 preesistente 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 preesistente epatopatia, che erano trattati per indicazioni sistemiche, che avevano altre condizioni mediche concomitanti significative e/o stavano assumendo altri farmaci epatotossici.

Popolazione pediatrica
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 superi 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. È 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). È 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.

Fibrosi cistica
Nei pazienti con fibrosi cistica è stata osservata una variabilità dei livelli plasmatici di itraconazolo che porta a concentrazioni sub-terapeutiche. Il rischio di concentrazioni sub-terapeutiche può essere maggiore nei soggetti di età <16 anni. Se un paziente non risponde a SPORANOX soluzione orale, deve essere preso in considerazione il passaggio a SPORANOX IV o a una terapia alternativa.

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 ai paragrafi 4.3 e 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.

Eccipienti di SPORANOX soluzione orale
SPORANOX soluzione orale contiene 7 920 mg di sorbitolo in ogni dose da 40 mL che è equivalente a 198 mg/mL. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) non deve essere somministrato questo medicinale. Il sorbitolo può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

SPORANOX soluzione orale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) in ogni dose da 40 mL, vale a dire essenzialmente "senza sodio"

SPORANOX soluzione orale contiene 0,2 mg di alcol (etanolo) in ogni dose da 40 mL che è equivalente a 0,005 mg/mL. La quantità in 40 mL di questo medicinale è equivalente a meno dì 1 mL di birra o vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

SPORANOX soluzione orale contiene 16 000 mg di ciclodestrine in ogni dose da 40 mL che è equivalente a 400 mg/mL. Le ciclodestrine possono causare problemi digestivi come la diarrea.
Le informazioni sugli effetti delle ciclodestrine nei bambini con meno di 2 anni di età sono insufficienti. Quindi, deve essere fatta una valutazione caso per caso del rapporto rischio/beneficio per il paziente con SPORANOX soluzione orale (vedere paragrafo 4.2).

SPORANOX soluzione orale contiene 4,2 g di glicole propilenico in ogni dose da 40 mL che è equivalente a 104 mg/mL e non deve essere usato durante la gravidanza tranne nei casi pericolosi per la vita in cui il potenziale beneficio per la madre supera il potenziale danno per il feto (vedere paragrafo 4.3). SPORANOX soluzione orale non deve essere utilizzato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6). La somministrazione concomitante con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come l'etanolo può indurre effetti avversi nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Il monitoraggio è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti al glicole propilenico, come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), insufficienza renale acuta e disfunzione epatica.

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. Itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4 e un inibitore della glicoproteina-P nonché della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP).

Itraconazolo può modificare la farmacocinetica di altre sostanze che condividono la stessa via metabolica o le vie di trasporto di queste proteine.

Esempi di farmaci che possono influire sulla concentrazione plasmatica di itraconazolo sono elencati per classe farmacologica nella Tabella 1 riportata di seguito. Esempi di farmaci le cui concentrazioni plasmatiche possono essere influenzate da itraconazolo sono elencati nella Tabella 2 riportata di seguito. Dato il numero di interazioni, non sono considerati i potenziali cambiamenti relativi a sicurezza ed efficacia dei farmaci interagenti. Per maggiori informazioni, consultare le informazioni sulla prescrizione del farmaco interagente.

Le interazioni descritte nelle tabelle sono classificate come: controindicato, non raccomandato o da usare con cautela con itraconazolo tenendo presente il livello di aumento della concentrazione e il profilo di sicurezza del farmaco interagente (per ulteriori informazioni vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4). Il potenziale di interazione dei farmaci elencati è stato valutato in base agli studi farmacocinetici di itraconazolo condotti sull'uomo e/o agli studi farmacocinetici sull'uomo con altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo) e/o dati in vitro:

- "Controindicato": in nessun caso il medicinale deve essere co-somministrato con itraconazolo e fino a due settimane successive all'interruzione del trattamento con itraconazolo.
- "Non raccomandato": si raccomanda di evitare l'uso del medicinale durante e fino a due settimane dopo l'interruzione del trattamento con itraconazolo, salvo se i benefici superano i rischi potenzialmente aumentati di effetti indesiderati. Se non si può evitare la co-somministrazione, si raccomanda un monitoraggio clinico dei segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o indesiderati del medicinale somministrato in concomitanza e, se necessario, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Se opportuno, si raccomanda di misurare le concentrazioni plasmatiche del medicinale co-somministrato.
- "Usare con cautela": quando il medicinale è co-somministrato con itraconazolo si raccomanda un monitoraggio attento. Al momento della co-somministrazione, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per segni o sintomi di aumento o prolungamento degli effetti terapeutici o indesiderati del medicinale interagente e, se necessario, ridurre la dose. Se opportuno, si raccomanda di misurare le concentrazioni plasmatiche del medicinale co-somministrato.

Le interazioni elencate nelle tabelle sono state caratterizzate in studi eseguiti con le dosi raccomandate di itraconazolo. Tuttavia, l'entità dell'interazione può dipendere dalla dose di itraconazolo somministrata. Un'interazione maggiore si può verificare a dosi più elevate o con un intervallo fra dosi più breve. Usare cautela nell'estrapolare i risultati per adattarli ad altri scenari di dosaggio o a medicinali diversi.

Dopo l'interruzione del trattamento, le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo diminuiscono a un livello pressoché non rilevabile nell'arco di 7-14 giorni, a seconda della dose e della durata del trattamento. In pazienti affetti da cirrosi epatica o che assumono inibitori del CYP3A4, la riduzione delle concentrazioni plasmatiche può risultare ancora più graduale. Questo è particolarmente importante all'inizio di una terapia con medicinali il cui metabolismo è influenzato da itraconazolo (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1: Esempi di medicinali che possono influire sulla concentrazione plasmatica di itraconazolo elencati per classe farmacologica

Medicinali per singola somministrazione orale [PO] salvo se diversamente specificato nella classe	**Effetto atteso/potenziale sui livelli di itraconazolo (↑ = aumento; ↔ = nessun cambiamento; ↓ = diminuzione)**	**Commento clinico (per ulteriori informazioni vedere sopra e i paragrafi 4.3 e 4.4)**
Antibatterici per uso sistemico; antimicobatterici		
Isoniazide	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che isozianide riduca le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato
Rifampicina PO 600 mg OD	Itraconazolo AUC ↓	Non raccomandato
Rifabutina PO 300 mg OD	Itraconazolo C_{max} ↓ 71%, AUC ↓ 74%	Non raccomandato
Ciprofloxacina PO 500 mg BID	Itraconazolo C_{max}↑ 53%, AUC↑ 82%	Usare con cautela
Eritromicina 1 g	Itraconazolo C_{max}↑ 44%, AUC↑ 36%	Usare con cautela
Claritromicina PO 500 mg BID	Itraconazolo C_{max}↑ 90%, AUC↑ 92%	Usare con cautela
Antiepilettici		
Carbamazepina, Fenobarbital	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che questi medicinali riducano le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato
Fenitoina PO 300 mg OD	Itraconazolo C_{max} ↓ 83%, AUC ↓ 93% Idrossi-itraconazolo C_{max} ↓ 84%, AUC ↓ 95%	Non raccomandato
Agenti antineoplastici		
Idelalisib	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che idelalisib aumenti le concentrazioni di itraconazolo.	Usare con cautela
Antivirali per uso sistemico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o senza Dasabuvir)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è prevedibile che questi medicinali aumentino le concentrazioni di itraconazolo.	Controindicato
Efavirenz 600 mg	Itraconazolo C_{max} ↓ 37%, AUC ↓ 39% Idrossi-itraconazolo C_{max} ↓ 35%, AUC ↓ 37%	Non raccomandato
Nevirapina PO 200 mg OD	Itraconazolo C_{max} ↓ 38%, AUC ↓ 62%	Non raccomandato
Cobicistat, Darunavir (potenziato), Elvitegravir (potenziato da ritonavir), Fosamprenavir (potenziato da ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (potenziato da ritonavir)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è prevedibile che questi medicinali aumentino le concentrazioni di itraconazolo.	Usare con cautela

Medicinali per singola somministrazione orale [PO] salvo se diversamente specificato nella classe	**Effetto atteso/potenziale sui livelli di itraconazolo (↑ = aumento; ↔ = nessun cambiamento; ↓ = diminuzione)**	**Commento clinico (per ulteriori informazioni vedere sopra e i paragrafi 4.3 e 4.4)**
Indinavir PO 800 mg TID	Concentrazione di itraconazolo ↑	Usare con cautela
Calcio-antagonisti		
Diltiazem	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che diltiazem aumenti le concentrazioni di itraconazolo.	Usare con cautela
Medicinali per disturbi correlati agli acidi		
Antiacidi (alluminio, calcio, magnesio o bicarbonato di sodio), Antagonisti del recettore H_2 (ad es. cimetidina, ranitidina), Inibitori della pompa protonica (ad es. lansoprazolo, omeprazolo, rabeprazolo)	Itraconazolo C_{max} ↓, AUC ↓	Usare con cautela
Apparato respiratorio: altri prodotti per l'apparato respiratorio		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Concentrazione di itraconazolo ↓	Non raccomandato
Vari		
Iperico (*Hypericum perforatum*)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che l'iperico riduca le concentrazioni di itraconazolo.	Non raccomandato

Tabella 2 Esempi di farmaci le cui concentrazioni plasmatiche possono subire l'impatto di itraconazolo elencati per classe farmacologica

Medicinali (per singola dose PO salvo se diversamente specificato) nella classe	**Effetti previsti/potenziali sui livelli di medicinale** **(↑ = aumento; ↔ = nessun cambiamento; ↓ = riduzione)**	**Commento clinico** **(per ulteriori informazioni vedere sopra e i paragrafi 4.3 e 4.4)**
Analgesici; anestetici		
Alcaloidi dell'ergot (es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Eletriptan, Fentanile	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Alfentanil, Buprenorfina (IV e sublinguale), Cannabinoidi, Metadone, Sufentanil	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Ossicodone PO 10 mg,	Ossicodone PO: Cmax ↑ 45%, AUC ↑ 2,4 volte	Usare con cautela
Ossicodone IV 0,1 mg/kg	Ossicodone IV: AUC ↑ 51%	Usare con cautela
Antibatterici per uso sistemico; antimicobatterici; antimicotici per uso sistemico		

Isavuconazolo	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di isavuconazolo.	Controindicato
Bedaquilina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di bedaquilina.	Non raccomandato
Rifabutina PO 300 mg OD	Concentrazione di rifabutina ↑ (estensione non nota)	Non raccomandato
Claritromicina PO 500 mg BID	Concentrazione di claritromicina ↑	Usare con cautela
Delamanid	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di delamanid.	Usare con cautela
Antiepilettici		
Carbamazepina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di carbamazepina.	Non raccomandato
Agenti Antinfiammatori ed Antireumatici		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam Cmax ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Usare con cautela
Antielmintici; antiprotozoici		
Alofantrina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di alofantrina.	Controindicato
Artemeter-lumefantrina, Praziquantel	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Chinina 300 mg	Chinina Cmax ↔, AUC ↑ 96%	Usare con cautela
Antistaminici per uso sistemico		
Astemizolo, Mizolastina, Terfenadina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Ebastina 20 mg	Ebastina Cmax ↑ 2,5 volte, AUC ↑ 6,2 volte Carebastina Cmax ↔, AUC ↑ 3,1 volte	Non raccomandato
Bilastina, Rupatadina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Agenti antineoplastici		
Irinotecan	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di irinotecan e del suo metabolita attivo.	Controindicato

Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedina, Trastuzumab emtansine, Alcaloidi della Vinca (es. vinflunina, vinorelbina)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali a eccezione di cabazitaxel e regorafenib. Nell'esposizione a cabazitaxel, non si sono osservati cambiamenti statisticamente significativi, ma risultati notevolmente variabili. L'AUC di regorafenib dovrebbe diminuire (in base alla stima della frazione attiva)	Non raccomandato
Cobimetinib 10 mg,	Cobimetinib Cmax ↑ 3,2 volte, AUC ↑ 6,7 volte	Non raccomandato
Olaparib 100 mg	Olaparib Cmax ↑ 40%, AUC ↑ 2,7 volte	Non raccomandato
Alitretinoina (orale), Bortezomib, Brentuximab vedotin, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Busulfano 1 mg/kg Q6h	Busulfano Cmax↑, AUC↑	Usare con cautela
Gefitinib 250 mg	Gefitinib 250 mg Cmax↑, AUC ↑ 78%	Usare con cautela
Agenti antitrombotici		
Dabigatran, Ticagrelor	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Apixaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Cilostazolo, Cumarinici (es. warfarin)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Antivirali per uso sistemico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o senza Dasabuvir)	Itraconazolo può aumentare le concentrazioni di paritaprevir.	Controindicato
Elbasvir/Grazoprevir, Simeprevir, Tenofovir alafenamide fumarato (TAF), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Cobicistat, Elvitegravir (potenziato da ritonavir), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Indinavir PO 800 mg TID	Indinavir Cmax ↔, AUC ↑	Usare con cautela

Sistema cardiovascolare (sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina; antipertensivi; agenti beta-bloccanti; calcio-antagonisti; terapie cardiache; diuretici)		
Bepridil, Disopiramide, Dofetilide, Dronedarone, Eplerenone, Ivabradina, Lercanidipina, Nisoldipina, Ranolazina, Sildenafil (ipertensione polmonare)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Aliskiren 150 mg,	Aliskiren Cmax ↑ 5,8 volte, AUC ↑ 6,5 volte	Controindicato
Chinidina 100 mg	Chinidina Cmax ↑ 59%, AUC ↑ 2,4 volte	Controindicato
Felodipina 5 mg	Felodipina Cmax ↑ 7,8 volte, AUC ↑ 6,3 volte	Non raccomandato
Riociguat, Tadalafil (ipertensione polmonare)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Bosentan, Diltiazem, Guanfacina, Altre diidropiridine (es. amlodipina, isradipina, nifedipina, nimodipina), Verapamil	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di bosentan.	Usare con cautela
Digossina 0,5 mg	Digossina Cmax↑ 34%, AUC↑ 68%	Usare con cautela
Nadololo 30 mg	Nadololo Cmax ↑ 4,7 volte, AUC ↑ 2,2 volte	Usare con cautela
Corticosteroidi per uso sistemico; medicinali per patologie ostruttive delle vie aeree		
Ciclesonide, Salmeterolo	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di salmeterolo e del metabolita attivo di ciclesonide.	Non raccomandato
Budesonide inal. 1 mg SD,	Budesonide inal. Cmax ↑ 65%, AUC ↑ 4,2 volte; concentrazione di budesonide (altre formulazioni) ↑	Usare con cautela
Dexametasone IV 5 mg Dexametasone PO 4,5 mg	Dexametasone IV: Cmax ↔, AUC ↑ 3,3volte Dexametasone PO: Cmax ↑ 69%, AUC ↑ 3,7 volte	Usare con cautela
Fluticasone inal. 1 mg BID,	Concentrazione di fluticasone inal. ↑	Usare con cautela
Metilprednisolone 16 mg,	Metilprednisolone PO Cmax ↑ 92%, AUC ↑ 3,9 volte Metilprednisolone EV AUC ↑ 2,6 volte	Usare con cautela
Fluticasone nasale	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di fluticasone somministrato per via nasale.	Usare con cautela
Medicinali per il diabete		
Repaglinide 0,25 mg	Repaglinide Cmax ↑ 47%, AUC ↑ 41%	Usare con cautela

Saxagliptin	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di saxagliptin.	Usare con cautela
Medicinali gastrointestinali, fra cui antidiarroici, agenti antinfiammatori/antinfettivi intestinali; antiemetici e antinausea; lassativi; medicinali per disturbi della funzione gastrointestinale		
Cisapride, Naloxegol	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Domperidone 20 mg	Domperidone Cmax ↑ 2,7 volte, AUC ↑ 3,2 volte	Controindicato
Aprepitant, Loperamide, Netupitant	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di aprepitant.	Usare con cautela
Immunosoppressori		
Sirolimus (rapamicina)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di sirolimus.	Non raccomandato
Ciclosporina, Tacrolimus	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di ciclosporina.	Usare con cautela
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg OD	Tacrolimus IV concentrazione ↑	Usare con cautela
Agenti modificatori dei lipidi		
Lomitapide	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di lomitapide.	Controindicato
Lovastatina 40 mg,	Lovastatina Cmax ↑ 14,5->20 volte, AUC ↑ >14,8 - >20 volte Lovastatina acida Cmax ↑ 11,5-13 volte, AUC ↑ 15,4-20 volte	Controindicato
Simvastatina 40 mg	Simvastatina acida Cmax ↑ 17 volte, AUC ↑ 19 volte	Controindicato
Atorvastatina	Atorvastatina acida: Cmax ↔ to ↑2,5 volte, AUC ↑ dal 40% a 3 volte	Non raccomandato
Psicoanalettici; psicoepilettici (es. antipsicotici, ansiolitici e ipnotici)		
Lurasidone, Pimozide, Quetiapina, Sertindolo	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Midazolam (orale) 7,5 mg	Midazolam (orale) Cmax ↑ da 2,5 a 3,4 volte, AUC ↑ da 6,6 a 10,8 volte	Controindicato
Triazolam 0,25 mg	Triazolam Cmax ↑, AUC ↑	Controindicato
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam Cmax ↔, AUC ↑ 2,8 volte	Usare con cautela
Aripiprazolo 3 mg	Aripiprazolo Cmax ↑ 19%, AUC ↑ 48%	Usare con cautela
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam Cmax ↔, AUC ↑ 2,6 volte	Usare con cautela
Buspirone 10 mg	Buspirone Cmax ↑ 13,4 volte, AUC ↑	Usare con cautela

	19,2 volte	
Midazolam (EV) 7,5 mg	Midazolam (EV) 7,5 mg: concentrazione ↑; Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di midazolam in seguito a somministrazione oromucosale.	Usare con cautela
Risperidone 2-8 mg/die	Concentrazione di risperidone e del metabolita attivo ↑	Usare con cautela
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone Cmax ↑ 30%, AUC ↑ 70%	Usare con cautela
Cariprazina, Galantamina, Aloperidolo, Reboxetina, Venlafaxina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Apparato respiratorio: Altri prodotti per l'apparato respiratorio		
Lumacaftor/Ivacaftor PO 200/250 mg BID	Ivacaftor Cmax ↑ 3,6 volte, AUC ↑ 4,3 volte Lumacaftor Cmax ↔, AUC↔ volte	Non raccomandato
Ivacaftor	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di ivacaftor.	Usare con cautela
Ormoni e modulatori sessuali dell'apparato genitale; altri medicinali ginecologici		
Cabergolina, Dienogest, Ulipristal	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Urologici		
Avanafil, Dapoxetina, Darifenacina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Controindicato
Fesoterodina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni dei metaboliti attivi, 5-idrossimetil tolterodina.	Insufficienza renale o epatica moderata o grave Controindicato Insufficienza renale o epatica lieve: evitare l'uso concomitante funzione renale o epatica normale: usare con cautela con una dose massima di fesoterodina pari a 4 mg.
Solifenacina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di solifenacina.	Insufficienza renale grave: controindicato Insufficienza epatica moderata o grave: controindicato Usare con cautela in tutti gli altri pazienti con una dose massima di solifenacina pari a 5 mg.

Vardenafil	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di vardenafil.	Controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni; altrimenti non raccomandato.
Alfuzosina, Silodosina, Tadalafil (disfunzione erettile e iperplasia prostatica benigna), Tamsulosina, Tolterodina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Non raccomandato
Dutasteride, Imidafenacina, Sildenafil (disfunzione erettile)	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di questi medicinali.	Usare con cautela
Ossibutinina 5 mg	Ossibutinina Cmax ↑ 2 volte, AUC ↑ 2 volte N-desetil-ossibutinina Cmax ↔, AUC↔ A seguito di somministrazione transdermica: Anche se non direttamente studiato itraconazolo può aumentare le concentrazioni di ossibutinina dopo somministrazione transdermica.	Usare con cautela
Medicinali vari e altre sostanze		
Colchicina	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di colchicina	Controindicata in pazienti con insufficienza renale o epatica. Non raccomandata in altri pazienti.
Eliglustat	Nonostante la mancanza di studi diretti, è prevedibile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di eliglustat.	Controindicato in caso di metabolizzatori lenti (PM) del CYP2D6. Controindicato in caso di metabolizzatori intermedi (IM) o estensivi (EM) del CYP2D6 con assunzione di un inibitore potente o moderato del CYP2D6. Usare con cautela in caso di IM e EM del CYP2D6. In casi di EM del CYP2D6 con insufficienza epatica lieve, considerare una dose di eliglustat pari a 84 mg/die.
Cinacalcet	Nonostante la mancanza di studi diretti, è probabile che itraconazolo aumenti le concentrazioni di cinacalcet.	Usare con cautela

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 metodo contraccettivo efficace deve essere mantenuto 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 piressia. 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 (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1000, < 1/100); Rara (≥ 1/10 000, < 1/1 000); 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	
Non comune	Leucopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità*
Non nota	Malattia da siero, edema angioneurotico, reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Ipokaliemia
Non nota	Ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Vertigini, Cefalea, Disgeusia
Non comune	Neuropatia periferica*, Parestesia, Ipoestesia
Patologie dell'occhio	
Non comune	Disturbi visivi (inclusi diplopia e offuscamento della vista)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Non nota	Perdita dell'udito transitoria o permanente*
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca
Non nota	Insufficienza cardiaca congestizia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, diarrea, vomito, nausea, dispepsia
Non comune	Costipazione
Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non comune	Insufficienza epatica*, iperbilirubinemia
Non nota	Epatotossicità grave (inclusi alcuni casi di insufficienza epatica acuta fatale)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea
Non comune	Orticaria, Prurito
Non nota	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	
Non comune	Mialgia, Artralgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Disordini mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Piressia
Non comune	Edema
Esami diagnostici	

Non nota	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-glutamiltransferasi, 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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

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. 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
Itraconazolo inibisce l'enzima fungino 14- alfa- demetilasi, causando una deplezione dell'ergosterolo e la distruzione della sintesi della membrana fungina.

Relazione Farmacocinetica/Farmacodinamica (PK/PD)
Per 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 breakpoint 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 ≤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 MIC90 <1 mg di itraconazolo/l. Non esistono correlazioni tra la sensibilità in vitro e l'efficacia clinica.

Specie comunemente sensibili
Aspergillus spp.2
Blastomyces dermatitidis1
Candida albicans
Candida parapsilosis
Cladosporium spp.
Coccidioides immitis1
Cryptococcus neoformans
Epidermophyton floccosum*
Fonsecaea spp.1
Geotrichum spp.
Histoplasma spp.
Malassezia (in passato Pityrosporum) spp.
Microsporum spp.
Paracoccidioides brasiliensis1
Penicillium marneffei1
Pseudallescheria boydii
Sporothrix schenckii
Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Candida glabrata3
Candida krusei
Candida tropicalis3
Funghi intrinsecamente resistenti
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
Scedosporium proliferans
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 Cmax e valori di AUC 4-7 volte più elevati di quelli osservati dopo dose singola. Valori di Cmax allo steady-state di 2 µg/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 anti-micotica 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 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
L'itraconazolo è prevalentemente metabolizzato nel fegato. È 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 Cmax 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 mL/min × 1,73 m2, 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 (Tmax, Cmax, e AUC0-8h). 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

Studi sulla tossicità orale acuta di itraconazolo condotti su topi, ratti, porcellini d'India e cani indicano un ampio margine di sicurezza (da 3 a 16 volte la dose massima raccomandata nell'uomo [MRHD] su base mg/m2).

Itraconazolo non risulta essere un cancerogeno primario in ratti o topi rispettivamente in dosi fino a 20 e 80 mg/kg.

Dati non clinici su itraconazolo non hanno dato indicazione di genotossicità, carcinogenicità primaria o compromissione della fertilità. Ad alte dosi, pari a 40 e 80 mg/kg/die nei ratti (1 e 2 volte la MRHD su base mg/m2), 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 (non si è osservata tossicità per dosi fino a 20 mg/kg (2 volte la MRHD su base mg/m2) 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 con dosi da 80 mg/kg (2 volte la MRHD su base mg/m2), 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.

Tossicologia riproduttiva
È stato riscontrato che, in relazione alla dose, itraconazolo causa un aumento di tossicità materna, embriotossicità e teratogenicità in ratti e topi in dosi da 40, 80 e 160 mg/kg (0,5 - 1, 2 e 4 volte la MRHD su base mg/m2). Nei ratti, la teratogenicità si è manifestata in difetti scheletrici importanti; mentre nei topi in encefalocele e

macroglossia. Non sono stati riscontrati effetti teratogeni nei conigli in dosi fino a 80 mg/kg (4 volte la MRHD su base mg/m2).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropil-β (ciclodestrina), sorbitolo liquido non cristallizzabile, glicole propilenico, aroma di ciliegia 1 (contiene 1,2 glicole propilenico E1520 e etanolo), aroma di ciliegia 2 (contiene 1,2 glicole propilenico E1520 e acido lattico E270), aroma di 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

Non conservare a temperatura superiore 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 REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2021