

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPORANOX 100 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de itraconazol.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula contiene 175,68 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula

Las cápsulas son rosas y azules y contienen pellets en su interior.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

SPORANOX cápsulas está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas (ver sección 5.1):

-Tratamientos de corta duración

Candidiasis vulvovaginal, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, queratitis fúngica y candidiasis oral

-Tratamientos de larga duración

- onicomicosis causadas por dermatofitos y/o levaduras
- en la aspergilosis y candidiasis sistémicas
- criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica). En pacientes inmunocomprometidos con criptococosis y en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central únicamente está indicado cuando el tratamiento de primera elección ha sido considerado inapropiado o se ha comprobado que es ineficaz
- histoplasmosis
- esporotricosis
- paracoccidioidomicosis
- blastomicosis y otras micosis sistémicas o tropicales menos frecuentes.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Indicaciones ginecológicas		
Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento

• Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día ó 200 mg 1 vez /día	1 día ó 3 días
----------------------------	---	-------------------

Indicaciones dermatológicas /mucosas/ oftalmológicas		
Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento
• Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
• Dermatofitosis	200 mg 1 vez/día ó 100 mg 1 vez/día	7 días ó 15 días (1)
• Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días
En algunos pacientes inmunocomprometidos, p.ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados, la biodisponibilidad oral de itraconazol puede estar disminuida. Por lo tanto, puede ser necesario doblar las dosis.		
• Queratitis fúngica	200 mg 1 vez/día	21 días. La duración del tratamiento deberá ajustarse a la respuesta clínica

(1) En zonas altamente queratinizadas como *tinea pedis* y *tinea manus* se requieren 200 mg dos veces al día durante 7 días, ó 100 mg al día durante 30 días.

- Onicomycosis: Se pueden seguir dos pautas de tratamiento diferentes: tratamiento pulsátil o tratamiento continuo.

- *Tratamiento pulsátil* (ver tabla a continuación):

Un tratamiento pulsátil consiste en la administración de dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces al día) durante una semana.

En las infecciones de las uñas de las manos se recomiendan dos tratamientos pulsátiles, y en las infecciones de las uñas de los pies tres tratamientos pulsátiles. Los tratamientos pulsátiles se separan siempre por intervalos de tres semanas sin tratamiento. La respuesta clínica llegará a evidenciarse con el crecimiento de las uñas, después de la discontinuación del tratamiento.

Lugar de la onicomycosis	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Segundo ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Tercero ciclo pulsátil
Solo las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Segundo ciclo pulsátil				

- *Tratamiento continuo*:

Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos: Dos cápsulas al día (200 mg 1 vez al día) durante 3 meses.

La eliminación de itraconazol de los tejidos de la piel y uñas es más lenta que a partir del plasma. La respuesta clínica y antifúngica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de finalizar el tratamiento en infecciones cutáneas, y 6 a 9 meses después de terminar el tratamiento en infecciones de las uñas.

Micosis sistémicas (las dosis recomendadas varían según la infección a tratar).

Indicaciones	Dosis	Duración media del tratamiento ¹	Observaciones
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2 - 5 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100 - 200 mg 1 vez/día	3 semanas - 7 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Criptococcosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	2 meses -1 año	
Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día	2 meses -1 año	Terapia de mantenimiento: ver sección 4.4.
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	8 meses	
Esporotricosis	100 mg 1 vez/día	3 meses	
Paracoccidioidomycosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	No se dispone de datos sobre eficacia de SPORANOX 100 mg cápsulas a estas dosis de tratamiento de paracoccidioidomycosis en pacientes con SIDA.
Cromomicosis	100 - 200 mg 1 vez/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	6 meses	

¹ La duración del tratamiento deberá ajustarse dependiendo de la respuesta clínica.

Uso en pacientes con alteración hepática

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes (ver sección 5.2)

Uso en pacientes con alteración renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debe tener precaución cuando este fármaco se administre en estos pacientes y se debe considerar ajustar la dosis (ver sección 4.4).

Uso en pacientes con acidez gástrica disminuida

Los fármacos que neutralizan la acidez gástrica deberán de ser administrados, por lo menos dos horas antes o dos horas después de la administración de itraconazol.

En pacientes que presentan aclorhidria o aquellos pacientes que están tomando medicamentos que suprimen la secreción gástrica (ej.: antagonistas-H₂, inhibidores de la bomba de protones) es recomendable administrar itraconazol cápsulas junto con alguna bebida ácida (como un refresco de cola). Se debe monitorizar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario (ver secciones 4.4 y 4.5).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda el uso de este medicamento en este grupo de pacientes solo si el posible beneficio supera el posible riesgo.

En general, se recomienda que para elegir la dosis en un paciente de edad avanzada, se debe tener en cuenta que con gran frecuencia la función hepática, renal y cardíaca están disminuidas y también tener en cuenta las enfermedades y tratamientos concomitantes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre la utilización de itraconazol en pacientes pediátricos son limitados, por lo que no se recomienda su uso en niños a menos que el posible beneficio supere el posible riesgo (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral

Para obtener una máxima absorción, es esencial administrar las cápsulas inmediatamente después de una comida.

Las cápsulas deben tragarse enteras.

4.3. Contraindicaciones

- - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- La coadministración de un número de sustratos del CYP3A4 está contraindicado con SPORANOX cápsulas (ver secciones 4.4 y 4.5). La administración concomitante puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir al aumento o a la prolongación de tanto de los efectos farmacológicos como de las reacciones adversas hasta tal punto que pueda aparecer una situación potencialmente grave. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas elevadas de algunos de estos medicamentos pueden conducir a la prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, incluyendo casos de *torsade de pointes*, una arritmia potencialmente mortal. Ejemplos específicos están listados en la sección 4.5. Estos incluyen:

Analgésicos; Anestésicos		
Alcaloides ergotamínicos (p.ej. dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)		
Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos; Antimicóticos para uso sistémico		
Isavuconazol		
Antihelmínticos; Antiprotozoarios		
Halofantrina		
Antihistamínicos para uso sistémico		
Astemizol	Mizolastina	Terfenadina

Agentes antineoplásicos		
Irinotecan		
Agentes antitrombóticos		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirales para uso sistémico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o sin Dasabuvir)		
Sistema cardiovascular (Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; Antihipertensivos; Agentes Betabloqueantes; Bloqueadores de los Canales de Calcio; Tratamiento cardiaco; Diuréticos)		
Aliskiren	Dronedarona	Nisoldipino
Bepridil	Eplerenona	Quinidina
Disopiramida	Ivabradina	Ranolazina
Dofetilida	Lercanidipino	Sildenafil (hipertensión pulmonar)
Medicamentos gastrointestinales, incluyendo antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antinfeciosos intestinales; antieméticos y antináuseas; medicamentos para el estreñimiento; medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales		
Cisaprida	Domperidona	Naloxegol
Agentes reguladores de lípidos		
Lovastatina	Lomitapida	Simvastatina
Psicoanalépticos; Psicoepilépticos (p.ej., antipsicóticos, ansiolíticos, e hipnóticos)		
Lurasidona	Pimozida	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapina	Triazolam
Urológicos		
Avanafil	Darifenacina	Solifenacina (en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave)
Dapoxetina	Fesoterodina (en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia hepática).	Vardenafil (en pacientes mayores de 75 años).
Otros medicamentos y otras sustancias		
Colchicina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática)	Eliglustat (en pacientes que son metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, metabolizadores intermedios (MI) de CYP2D6, o metabolizadores rápidos (MR) que están tomando un inhibidor potente o moderado de CYP2D6).	

-Itraconazol no debe ser administrado a pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones en las que pelagra la vida del paciente o en otras infecciones graves. Ver sección 4.4.

-Itraconazol no debe usarse durante el embarazo (excepto en casos que supongan una amenaza para la vida). Las mujeres en edad fértil que utilicen SPORANOX cápsulas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad cruzada

La información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos del grupo de los azoles es limitada. Se debe de prescribir con precaución itraconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardíacos

En un estudio con itraconazol administrado de forma intravenosa en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ésto desapareció antes de la siguiente perfusión. Se desconoce la importancia clínica de estos hechos en las formulaciones vía oral.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrope negativo por lo que se ha asociado con casos de insuficiencia cardiaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardiaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg que con dosis diarias inferiores; sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardiaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

SPORANOX no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere claramente el riesgo. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, régimen de dosificación (ej.: dosis diaria total) y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardiaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardiacos, tales como isquemia, alteración valvular; enfermedad pulmonar importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; insuficiencia renal y otras alteraciones edematosas. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva, y deberán ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la misma. Si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento debe interrumpirse la administración de itraconazol.

Los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrope negativo que puede sumarse al del itraconazol; además itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se administren itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio conjuntamente debido a un incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. (ver sección 4.5).

Efectos hepáticos

Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda de desenlace mortal, con el uso de itraconazol. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática.

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se recomienda precaución cuando se administra este medicamento en esta población. Se recomienda

monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática en tratamiento con itraconazol. Se recomienda tener en cuenta la prolongación de la semivida de eliminación de itraconazol observada en el ensayo clínico de dosis única oral con itraconazol cápsulas en pacientes cirróticos cuando se decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4.

En pacientes con aumento o alteración de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos, se desaconseja encarecidamente iniciar el tratamiento con SPORANOX a menos que la situación sea grave o amenace la vida del paciente y el balance beneficio/riesgo sea favorable. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes con antecedentes de alteraciones en la función hepática o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos. (ver sección 5.2).

Acidez gástrica disminuida

Es perjudicial para la absorción del itraconazol contenido en SPORANOX cápsulas una acidez gástrica disminuida. En pacientes con acidez gástrica disminuida, ya sea debido a una enfermedad (p.ej., pacientes con aclorhidria) como debido a medicación concomitante (p.ej., pacientes que están tomando medicamentos que reducen la acidez) se recomienda administrar SPORANOX cápsulas junto con alguna bebida ácida (como un refresco de cola). Se debe monitorizar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se estime necesario. (ver secciones 4.2 y 4.5).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX cápsulas en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda el uso de itraconazol oral en estos pacientes solo si el posible beneficio supera el posible riesgo. En general, se recomienda que para elegir la dosis en un paciente anciano, se debe tener en cuenta que con gran frecuencia la función hepática, renal y cardíaca están disminuidas y también tener en cuenta las enfermedades y tratamientos concomitantes.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debe tener precaución cuando se administre este medicamento en estos pacientes y se debe considerar adaptar la dosis.

Pérdida auditiva

Se ha notificado una pérdida transitoria o permanente de la audición en pacientes tomando un tratamiento con itraconazol. Varias de estas notificaciones incluyen la administración concomitante de quinidina que está contraindicada (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8). Generalmente, la pérdida auditiva se soluciona cuando se interrumpe el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Pacientes inmunocomprometidos

En algunos pacientes inmunocomprometidos (p. ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados), la biodisponibilidad oral de itraconazol cápsulas puede estar disminuida.

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas que supongan una amenaza para la vida

Debido a sus propiedades farmacocinéticas (ver sección 5.2), no se recomienda itraconazol cápsulas para iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales de forma inmediata.

Pacientes infectados con VIH

En pacientes con SIDA que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica como la esporotricosis, la blastomicosis, la histoplasmosis o criptococosis (meníngea o no meníngea) y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Neuropatía

Si se manifiesta neuropatía atribuible a itraconazol, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.8).

Resistencia cruzada

En casos de candidiasis sistémica, ante la sospecha de la existencia de cepas de especies de *Candida* resistentes al fluconazol, no se puede asumir que éstas sean sensibles al itraconazol, por lo tanto se debe comprobar su sensibilidad antes de empezar el tratamiento con itraconazol.

Intercambiabilidad

No se recomienda intercambiar itraconazol cápsulas e itraconazol solución oral. Esto se debe a que cuando se administra la misma dosis del medicamento, la exposición al medicamento es mayor con la solución oral que con las cápsulas.

Potencial de interacción

La coadministración de ciertos medicamentos con itraconazol puede dar lugar a cambios en la eficacia de itraconazol y/o el medicamento administrado conjuntamente, efectos que supongan una amenaza para la vida y/o muerte súbita. En la sección 4.3 y 4.5 están listados los medicamentos que están contraindicados, no se recomiendan o se recomiendan usar con precaución con itraconazol.

No se debe usar itraconazol hasta 2 semanas después de la suspensión del tratamiento con agentes inductores del CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)). El uso de itraconazol con dichos medicamentos puede conducir a niveles plasmáticos subterapéuticos de itraconazol y de este modo al fracaso del tratamiento.

Fibrosis quística

En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos de itraconazol en el estado estacionario con dosis de itraconazol solución oral utilizando 2,5 mg/kg dos veces al día. Se alcanzaron concentraciones en el estado estacionario de >250 ng/ml en aproximadamente el 50% de los sujetos mayores de 16 años de edad, pero en ninguno de los pacientes menores de 16 años. Si un paciente no responde a SPORANOX cápsulas, se debe considerar cambiarlo a otra alternativa terapéutica.

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX cápsulas en pacientes pediátricos son limitados, por lo que no se recomienda su uso en niños a menos que el balance beneficio/riesgo sea favorable.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otros medicamentos que se metabolizan por esta vía o que modifican la actividad del CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética de itraconazol. Itraconazol es un potente inhibidor del CYP3A4 y, un inhibidor de la glicoproteína-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Itraconazol puede modificar la farmacocinética de otros medicamentos que comparten esta ruta metabólica o estas rutas de transporte de proteínas.

En la tabla 1 a continuación se presentan ejemplos de medicamentos, por clase de medicamentos, que pueden afectar a la concentración plasmática de itraconazol. En la tabla 2 a continuación se presentan ejemplos de medicamentos cuya concentración plasmática puede verse afectada por itraconazol. Debido al número de interacciones, no se incluyen los posibles cambios en la seguridad o eficacia de los

medicamentos que interaccionan. Consulte la ficha técnica del medicamento que interacciona para obtener más información.

Las interacciones descritas en estas tablas se categorizan como contraindicado, no recomendado o usar con precaución con itraconazol teniendo en cuenta la magnitud del aumento de la concentración y el perfil de seguridad del medicamento que interacciona (para más información ver también las secciones 4.3 y 4.4). El potencial de interacción de los medicamentos listados se evaluó en base a estudios de farmacocinética en humanos con itraconazol, y/o estudios de farmacocinética en humanos con otro inhibidor potente del CYP3A4 (p.ej. ketoconazol) y/o en estudios in vitro:

- “Contraindicado”: bajo ninguna circunstancia se debe coadministrar este medicamento con itraconazol, y hasta dos semanas después de la suspensión del tratamiento con itraconazol.
- “No recomendado”: se debe evitar el uso de este medicamento durante el tratamiento con itraconazol y hasta las dos semanas siguientes tras la suspensión de dicho tratamiento, a no ser que los beneficios superen el posible aumento de riesgos de efectos secundarios. Si no se puede evitar la coadministración, se recomienda una monitorización clínica para detectar signos o síntomas de un aumento o prolongación en el efecto o efectos secundarios del medicamento coadministrado y, reducir su dosis o interrumpir su administración si se considera necesario. Cuando sea apropiado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas del medicamento coadministrado.
- “Usar con precaución”: se recomienda una monitorización estrecha cuando el medicamento se coadministra con itraconazol. Durante la coadministración, se recomienda una monitorización estrecha del paciente para detectar signos o síntomas de un aumento o prolongación en el efecto o efectos secundarios del medicamento que interacciona y, reducir su dosis si se considera necesario. Cuando sea apropiado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas del medicamento coadministrado.

Las interacciones recogidas en estas tablas se han identificado en estudios realizados con las dosis recomendadas de itraconazol. Sin embargo, la magnitud de la interacción puede depender de la dosis de itraconazol administrada. Se puede producir una mayor interacción con una dosis más alta o con un intervalo de administración más corto. La extrapolación de los resultados con otras situaciones de administración o diferentes medicamentos se deben hacer con precaución.

Una vez finaliza el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable en 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en pacientes que reciben inhibidores del CYP3A4, la disminución en las concentraciones plasmáticas puede ser todavía más gradual. Esto es especialmente importante cuando se inicia un tratamiento con medicamentos cuyo metabolismo está afectado por el itraconazol (ver sección 5.2).

Tabla 1: Ejemplos de medicamentos que pueden influir en la concentración plasmática de itraconazol, presentados por clase de medicamentos.

Medicamentos por clase (por Vía Oral [VO] en dosis única, al menos que se indique otra cosa)	Efecto esperado/potencial en los niveles de itraconazol (↑ = aumenta; ↔ = sin cambios; ↓ = disminuye)	Comentario clínico (para más información ver arriba y en las secciones 4.3 y 4.4)
Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos		

Isoniazida	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que isoniazida disminuya las concentraciones de itraconazol.	No recomendado
Rifampicina VO 600 mg 1 vez/día	AUC de itraconazol ↓	No recomendado
Rifabutina VO 300 mg 1 vez/día	C _{máx} de itraconazol ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	No recomendado
Ciprofloxacino VO 500 mg 2 veces/día	C _{máx} de itraconazol ↑ 53 %, AUC ↑ 82%	Usar con precaución
Eritromicina 1 g	C _{máx} de itraconazol ↑ 44 %, AUC ↑ 36%	Usar con precaución
Claritromicina VO 500 mg 2 veces/día	C _{máx} de itraconazol ↑ 90 %, AUC ↑ 92%	Usar con precaución
Antiepilépticos		
Carbamazepina, Fenobarbital	Aunque no se han estudiado directamente, es probable que estos medicamentos disminuyan las concentraciones de itraconazol.	No recomendado
Fenitoína VO 300 mg 1 vez/día	C _{máx} de itraconazol ↓ 83%, AUC ↓ 93% C _{máx} de hidroxí-itraconazol ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	No recomendado
Agentes antineoplásicos		
Idelalisib	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que idelalisib aumente las concentraciones de itraconazol.	Usar con precaución
Antivirales para uso sistémico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o sin Dasabuvir)	Aunque no se han estudiado directamente, es probable que estos medicamentos aumenten las concentraciones de itraconazol.	Contraindicado
Efavirenz 600 mg	C _{máx} de itraconazol ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; C _{máx} de hidroxí-itraconazol ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	No recomendado
Nevirapina VO 200 mg 1 vez/día	C _{máx} de itraconazol ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	No recomendado
Cobicistat,	Aunque no se han	Usar con precaución

Darunavir (potenciado), Elvitegravir (potenciado con ritonavir), Fosamprenavir (potenciado con ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (potenciado con ritonavir)	estudiado directamente, es probable que estos medicamentos aumenten las concentraciones de itraconazol.	
Indinavir VO 800 mg 3 veces/día	↑ Concentración de itraconazol	Usar con precaución
Bloqueadores de los canales de calcio		
Diltiazem	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que diltiazem aumente la concentración de itraconazol.	Usar con precaución
Medicamentos para los trastornos relacionados con la acidez		
Antiácidos (aluminio, calcio, magnesio o bicarbonato de sodio), Antagonistas del receptor-H ₂ (p. ej., cimetidina, ranitidina), Inhibidores de la bomba de protones (p. ej., lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	C _{máx} de itraconazol ↓, AUC ↓	Usar con precaución
Aparato respiratorio: otros medicamentos para el aparato respiratorio		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2 veces/día	Concentración de itraconazol ↓	No recomendado
Otros medicamentos		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que la Hierba de San Juan reduzca la concentración de itraconazol.	No recomendado

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por itraconazol, por clase de medicamento

Medicamentos por clase (VO en dosis única, al menos que se indique otra cosa)	Efecto esperado/potencial en los niveles de los medicamentos (↑ = aumenta; ↔ = sin cambios; ↓ = disminuye)	Comentario clínico (para más información ver arriba y en las secciones 4.3 y 4.4)
Analgésicos; Anestésicos		
Alcaloides ergotamínicos (p. ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente	Contraindicado

	las concentraciones de estos medicamentos.	
Eletriptán, Fentanilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Alfentanilo, Buprenorfina (IV y sublingual), Cannabinoides, Metadona, Sufentanilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Oxicodona VO 10 mg,	Oxicodona VO: $C_{\text{máx}} \uparrow$ 45 %, AUC \uparrow 2,4 veces	Usar con precaución
Oxicodona IV 0,1 mg/kg	Oxicodona IV: AUC \uparrow 51 %	Usar con precaución
Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos; Antimicóticos para uso sistémico		
Isavuconazol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de isavuconazol.	Contraindicado
Bedaquilina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de bedaquilina.	No recomendado
Rifabutina VO 300 mg 1 vez/día	Concentración de rifabutina \uparrow (nivel desconocido)	No recomendado
Claritromicina VO 500 mg 2 veces/día	Concentración de claritromicina \uparrow	Usar con precaución
Delamanida	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de delamanida.	Usar con precaución
Antiepilépticos		
Carbamazepina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de carbamazepina.	No recomendado
Antinflamatorios y medicamentos antireumáticos		
Meloxicam 15 mg	$C_{\text{máx}}$ de Meloxicam \downarrow 64%, AUC \downarrow 37%	Usar con precaución
Antihelmínticos; Antiprotozoarios		

Halofantrina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de halofantrina.	Contraindicado
Arteméter-lumefantrina, Prazicuantel	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Quinina 300 mg	$C_{m\acute{a}x}$ de quinina \leftrightarrow , AUC \uparrow 96 %	Usar con precaución
Antihistamínicos para uso sistémico		
Astemizol, Mizolastina, Terfenadina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Ebastina 20 mg	$C_{m\acute{a}x}$ de ebastina \uparrow 2,5 veces, AUC \uparrow 6,2 veces $C_{m\acute{a}x}$ de carabastina \leftrightarrow , AUC \uparrow 3,1 veces	No recomendado
Bilastina, Rupatidina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Agentes antineoplásicos		
Irinotecan	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de irinotecán y su metabolito activo.	Contraindicado
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedina, Trastuzumab emtansina, Alcaloides de la vinca (p. ej., vinflunina, vinorelbina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos, excepto paracabazitaxel y regorafenib. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la exposición a cabazitaxel, pero sí una gran variabilidad en los resultados. Se espera que	No recomendado

	el AUC de regorafenib disminuya (por estimación de la fracción activa)	
Cobimetinib 10 mg,	C _{máx} de cobimetinib ↑ 3,2 veces, AUC ↑ 6,7 veces	No recomendado
Olaparib 100 mg	C _{máx} de olaparib ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 veces	No recomendado
Alitretinoína (oral), Bortezomib, Brentuximab vedotina, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos	Usar con precaución
Busulfan 1 mg/kg cada 6 horas	C _{máx} de busulfan ↑, AUC ↑	Usar con precaución
Gefitinib 250 mg	C _{máx} de gefitinib 250 mg ↑, AUC ↑ 78 %	Usar con precaución
Agentes antitrombóticos		
Dabigatran, Ticagrelor	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Apixaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Cilostazol, Cumarinas (p. ej., warfarina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos	Usar con precaución
Antivirales para uso sistémico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o sin Dasabuvir)	Itraconazol puede aumentar las concentraciones de paritaprevir.	Contraindicado
Elbasvir/Grazoprevir, Simeprevir, Tenofovir alafenamida fumarato (TAF), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Cobicistat, Elvitegravir (potenciado con ritonavir), Glecaprevir/Pibrentasvir,	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de	Usar con precaución

Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	estos medicamentos.	
Indinavir VO 800 mg 3 veces/día	$C_{\text{máx}}$ de indinavir \leftrightarrow , AUC \uparrow	Usar con precaución
Sistema cardiovascular (medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antihipertensivos; agentes betabloqueantes; bloqueantes de los canales de calcio; tratamiento cardíaco; diuréticos)		
Bepiridil, Disopiramida, Dofetilida, Dronedarona, Eplerenona, Ivabradina, Lercanidipino, Nisoldipino, Ranolazina, Sildenafil (hipertensión pulmonar)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Aliskiren 150 mg	$C_{\text{máx}}$ de aliskiren \uparrow 5,8 veces, AUC \uparrow 6,5 veces	Contraindicado
Quinidina 100 mg	$C_{\text{máx}}$ de quinidina \uparrow 59 %, AUC \uparrow 2,4 veces	Contraindicado
Felodipino 5 mg	$C_{\text{máx}}$ de felodipino \uparrow 7,8 veces, AUC \uparrow 6,3 veces	No recomendado
Riociguat, Tadalafilo (hipertensión pulmonar)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Bosentán, Diltiazem, Guanafacina, Otras Dihidropiridinas (p. ej., amlodipino, isradipino, nefidipino, nimodipino), Verapamilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de bosentán.	Usar con precaución
Digoxina 0,5 mg	$C_{\text{máx}}$ de digoxina \uparrow 34 %, AUC \uparrow 68 %	Usar con precaución
Nadolol 30 mg	$C_{\text{máx}}$ de nadolol \uparrow 4,7 veces, AUC \uparrow 2,2 veces	Usar con precaución
Corticosteroides para uso sistémico; medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias		
Ciclesonida, Salmeterol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de salmeterol y del metabolito activo de la ciclesonida.	No recomendado
Budesonida INH 1 mg UD	$C_{\text{máx}}$ de budesonida INH \uparrow 65 %, AUC \uparrow 4,2 veces; concentración de budesonida (otras formulaciones) \uparrow	Usar con precaución

Dexametasona IV 5 mg Dexametasona VO 4,5 mg	Dexametasona IV: $C_{m\acute{a}x}$ ↔, AUC ↑ 3,3 veces Dexametasona VO: $C_{m\acute{a}x}$ ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7 veces	Usar con precauci3n
Fluticasona INH 1 mg 2 veces/día	Concentraci3n de fluticasona INH ↑	Usar con precauci3n
Metilprednisolona 16 mg	$C_{m\acute{a}x}$ de metilprednisolona VO ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9 veces AUC de metilprednisolona IV ↑ 2,6 veces	Usar con precauci3n
Fluticasona nasal	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de fluticasona administrada por vía nasal.	Usar con precauci3n
Medicamentos usados en diabetes		
Repaglinida 0,25 mg	$C_{m\acute{a}x}$ de repaglinida ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Usar con precauci3n
Saxagliptina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de saxagliptina.	Usar con precauci3n
Medicamentos gastrointestinales, incluidos antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antinfeciosos intestinales; antieméticos y antinauseas; medicamentos para el estreñimiento; medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales		
Cisaprida, Naloxegol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Domperidona 20 mg	$C_{m\acute{a}x}$ de domperidona ↑ 2,7 veces, AUC ↑ 3,2 veces	Contraindicado
Aprepitant, Loperamida, Netupitant	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de aprepitant.	Usar con precauci3n
Inmunosupresores		
Sirolimus (rapamicina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de sirolimus.	No recomendado
Ciclosporina, Tacrolimus	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable	Usar con precauci3n

	que itraconazol aumente las concentraciones de ciclosporina.	
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1 vez/día	Concentración de tacrolimus IV ↑	Usar con precaución
Medicamentos reguladores de lípidos		
Lomitapida	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de lomitapida.	Contraindicado
Lovastatina 40 mg	C _{máx} de lovastatina ↑ 14,5- >20 veces, AUC ↑ >14,8 - >20 veces C _{máx} de lovastatina ácida ↑ 11,5-13 veces, AUC ↑ 15,4-20 veces	Contraindicado
Simvastatina 40 mg	C _{máx} de simvastatina ácida ↑ 17 veces, AUC ↑ 19 veces	Contraindicado
Atorvastatina	Atorvastatina ácida: C _{máx} ↔ hasta ↑ 2,5 veces, AUC ↑ del 40 % a 3 veces	No recomendado
Psicoanalépticos; psicolépticos (p. ej., antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos)		
Lurasidona, Pimozida, Quetiapina, Sertindol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Midazolam (oral) 7,5 mg	C _{máx} de midazolam (oral) ↑ 2,5 a 3,4 veces, AUC ↑ 6,6 a 10,8 veces	Contraindicado
Triazolam 0,25 mg	C _{máx} de triazolam ↑, AUC ↑	Contraindicado
Alprazolam 0,8 mg	C _{máx} de alprazolam ↔, AUC ↑ 2,8 veces	Usar con precaución
Aripiprazol 3 mg	C _{máx} de aripiprazol ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Usar con precaución
Brotizolam 0,5 mg	C _{máx} de brotizolam ↔, AUC ↑ 2,6 veces	Usar con precaución
Buspirona 10 mg	C _{máx} de buspirona: ↑ 13,4 veces, AUC ↑ 19,2 veces	Usar con precaución
Midazolam (iv) 7,5 mg	Midazolam (iv) 7,5 mg: concentración ↑; aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de	Usar con precaución

	midazolam tras su administración oral	
Risperidona 2-8 mg/día	Concentración de risperidona y metabolito activo ↑	Usar con precaución
Zopiclona 7,5 mg	C _{máx} de zopiclona ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Usar con precaución
Cariprazina, Galantamina, Haloperidol, Reboxetina, Venlafaxina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Aparato respiratorio: otros medicamentos para el aparato respiratorio		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2 veces/día	C _{máx} de ivacaftor ↑ 3,6 veces, AUC ↑ 4,3 veces C _{máx} de lumacaftor ↔, AUC ↔	No recomendado
Ivacaftor	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de ivacaftor.	Usar con precaución
Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital; otros medicamentos ginecológicos		
Cabergolina, Dienogest, Ulipristal	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Urológicos		
Avanafil, Dapoxetina, Darifenacina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Fesoterodina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de los metabolitos activos 5-hidroxiometil-tolterodina.	Insuficiencia renal o hepática moderada o grave: contraindicado Insuficiencia renal o hepática leve: se debe evitar el uso concomitante Insuficiencia renal o hepática normal: usar con precaución con una dosis máxima de fesoterodina de 4 mg.
Solifenacina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente	Insuficiencia renal grave: contraindicado Insuficiencia hepática moderada

	las concentraciones de solifenacina.	o grave: contraindicado Usar con precaución en todos los demás pacientes, con una dosis máxima de solifenacina de 5 mg.
Vardenafilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de vardenafilo.	Contraindicado en pacientes mayores de 75 años; de lo contrario, no recomendado.
Alfuzosina, Silodosina, Tadalafilo (disfunción eréctil e hiperplasia benigna de próstata), Tamsulosina, Tolterodina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Dutasterida, Imidafenacina, Sildenafil (disfunción eréctil)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Oxibutinina 5 mg	$C_{\text{máx}}$ de oxibutinina \uparrow 2 veces, AUC \uparrow 2 veces $C_{\text{máx}}$ de N-desetiloxitbutinina \leftrightarrow , AUC \leftrightarrow Tras una administración transdérmica: aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de oxibutinina tras la administración transdérmica	Usar con precaución
Otros medicamentos y otras sustancias		
Colchicina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de colchicina	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No recomendado en otros pacientes.
Eliglustat	Aunque no se ha estudiado directamente, se espera que itraconazol aumente las concentraciones de eliglustat.	Contraindicado en metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6. Contraindicado en metabolizadores intermedios (MI) de CYP2D6 o metabolizadores rápidos (MR) que tomen un inhibidor potente o moderado de CYP2D6.

		Utilizar con precaución en los MI y los MR de CYP2D6. En los MR de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, se debe considerar una dosis de eliglustat de 84 mg/día.
Cinacalcet	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de cinacalcet.	Usar con precaución

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol

Los medicamentos que reducen la acidez gástrica (p.ej., medicamentos que neutralizan la acidez como el hidróxido de aluminio, o supresores de la secreción ácida, como los antagonistas-H₂ e inhibidores de la bomba de protones) limitan la absorción de itraconazol desde las cápsulas de itraconazol. Se recomienda usar con precaución estos medicamentos cuando se administren conjuntamente con itraconazol cápsulas:

- Se recomienda administrar itraconazol con una bebida ácida (p.ej., refresco de cola) cuando se usa en combinación con medicamentos que reducen la acidez gástrica;
- Se recomienda que los fármacos que neutralizan la acidez (p.ej., hidróxido de aluminio) se deben administrar por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de la administración de itraconazol cápsulas;
- Después de la coadministración, se recomienda monitorizar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario.

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil que tomen SPORANOX cápsulas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe continuar la anticoncepción eficaz hasta el período menstrual siguiente después del final del tratamiento con SPORANOX.

Embarazo

Itraconazol no se debe usar durante el embarazo excepto en casos que suponen una amenaza para la vida, en los que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto. (Ver sección 4.3). Debido al metabolismo del fármaco, se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento.

En estudios en animales, itraconazol ha demostrado toxicidad que afecta a la reproducción (ver sección 5.3).

Hay una información limitada sobre el uso de itraconazol durante el embarazo. Durante la experiencia post-comercialización, se han comunicado casos de anomalías congénitas. Entre estos casos hubo malformaciones esqueléticas, de vías urinarias, cardiovasculares y oftalmológicas, así como malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a itraconazol durante el primer trimestre del embarazo, fundamentalmente en pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo para candidiasis vulvovaginal, no

mostraron un aumento de riesgo de malformaciones en comparación con los sujetos control no expuestas a ningún teratógeno conocido.

Lactancia

Una pequeña cantidad de itraconazol se excreta en la leche materna. Antes de utilizar itraconazol deberán sopesarse los posibles beneficios del tratamiento con SPORANOX cápsulas frente a los posibles riesgos, en caso de lactancia. En caso de duda la paciente no debería de amamantar.

Fertilidad

Ver la información sobre fertilidad animal con itraconazol en la sección 5.3

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta que cuando se conduce vehículos y se maneja maquinaria, puede ocurrir en algunos casos, la posibilidad de reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia en el tratamiento con SPORANOX cápsulas identificadas durante los ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas fueron dolor de cabeza, dolor abdominal y náuseas. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones alérgicas graves, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, pancreatitis, hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda muy grave) y reacciones cutáneas graves. Ver la subsección *listado tabulado de reacciones adversas* para la frecuencia y otras reacciones adversas observadas. Ver sección 4.4 para información adicional acerca de otros efectos graves.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se han notificado en ensayos clínicos abiertos y doble ciego con SPORANOX cápsulas en los que han participado 8.499 pacientes para el tratamiento de la dermatomicosis u onicomycosis, y en notificaciones espontáneas.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas clasificadas por órgano y sistema. Dentro de cada clasificación por órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan según la frecuencia, utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones Adversas	
Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes</i>	Sinusitis, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis
Trastornos de la sangre y de sistema linfático	
<i>Raras</i>	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad*

Reacciones Adversas	
<i>Raras</i>	Enfermedad del suero, Edema angioneurótico, Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Raras</i>	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Raras</i>	Temblor, Parestesia, Hipoestesia, Disgeusia
Trastornos oculares	
<i>Raras</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Raras</i>	Pérdida auditiva permanente o transitoria*, Tinnitus
Trastornos cardíacos	
<i>Raras</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Raras</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, Náuseas
<i>Poco frecuentes</i>	Diarrea, Vómitos, Estreñimiento, Dispepsia, Flatulencia
<i>Raras</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Poco frecuentes</i>	Función hepática anormal
<i>Raras</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática muy grave)*, Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes</i>	Urticaria, Exantema, Prurito
<i>Raras</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Vasculitis leucocitoclástica, Alopecia, Fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	
<i>Raras</i>	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos menstruales
<i>Raras</i>	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Raras</i>	Edema
Exploraciones complementarias	
<i>Raras</i>	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

* Ver sección 4.4

Descripción de determinadas reacciones adversas

A continuación se listan las reacciones adversas asociadas a itraconazol notificadas en los ensayos clínicos de SPORANOX solución oral y/o SPORANOX intravenoso, excluyendo la reacción adversa "inflamación en el lugar de inyección", ya que es específica para la vía de administración intravenosa.

Trastornos de la sangre y de sistema linfático: Granulocitopenia, Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafilactoide

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperglucemia, Hiperpotasemia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos: Estado confusional

Trastorno del sistema nervioso: Neuropatía periférica*, Mareo, Somnolencia,

Trastornos cardiacos: Insuficiencia cardiaca, Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipertensión, Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema pulmonar, Disfonía, Tos

Trastornos gastrointestinales: Trastorno gastrointestinal

Trastornos hepato biliares: Insuficiencia hepática*, Hepatitis, Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema eritematoso. Hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia, Artralgia

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, Incontinencia urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema generalizado, Edema facial, Dolor en el pecho, Pirexia, Dolor, Cansancio, Escalofríos

Exploraciones complementarias: Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento de la aspartato aminotransferasa, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, Aumento de la urea en sangre, Aumento de la gamma-glutamilttransferasa, Aumento de las enzimas hepáticas, Análisis de orina anormal

Población pediátrica

La seguridad de SPORANOX cápsulas fue evaluada en 165 pacientes pediátricos de 1 a 17 años que participaron en 14 ensayos clínicos (4 estudios doble ciego, controlados con placebo, 9 ensayos abiertos, y 1 ensayo que tuvo una fase abierta seguida de una fase de doble ciego). Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX cápsulas para el tratamiento de infecciones fúngicas y proporcionaron datos de seguridad.

En base a los datos de seguridad agrupados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron Dolor de cabeza (3,0%), Vómitos (3,0%), Dolor abdominal (2,4%), Diarrea (2,4%), Función hepática anormal (1,2%), Hipotensión (1,2%), Náuseas (1,2%), y Urticaria (1,2%). En general, la naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a la observada en pacientes adultos, pero la incidencia es mayor en los pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

En general, las reacciones adversas notificadas con sobredosis son consistentes con las notificadas durante el uso de itraconazol (ver sección 4.8).

Tratamiento

En caso de sobredosis, deberán tomarse medidas de apoyo.

Se aconseja contactar con un centro de control de toxicología para determinar las últimas recomendaciones en el tratamiento de sobredosis.

Itraconazol no puede eliminarse por hemodiálisis.

No existe ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol, código ATC: J02A C02.

Mecanismo de acción

El itraconazol inhibe la 14 α -desmetilasa fúngica, dando lugar a una reducción drástica del ergosterol y una interrupción de la síntesis de la membrana por los hongos.

Relación PK/PD

La relación PK/PD de itraconazol, y de los triazoles en general, es escasamente conocida y complicada.

Mecanismo de resistencia

La resistencia de los hongos a los azoles parece desarrollarse lentamente y es frecuentemente el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que han sido descritos son:

- La sobreexpresión de *ERG11*, gen que codifica 14-alfa-desmetilasa (la enzima objetivo)
- Mutaciones concretas de *ERG11* que da lugar a una disminución de la afinidad de la 14-alfa-desmetilasa por el itraconazol.
- La sobreexpresión del transportador resultando en un aumento del flujo de itraconazol desde las células fúngicas (es decir, la eliminación de itraconazol desde su objetivo).
- Resistencia cruzada. Se ha observado en *Candida* spp una resistencia cruzada entre miembros de la clase de los azoles, aunque la resistencia a un miembro de la clase no confiere necesariamente resistencia a otros azoles.
- Se han notificado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol.

Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI para itraconazol son los del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) versión 9.0 (11-02-2018).

	Sensible	Resistente
<i>Aspergillus flavus</i>	≤ 1	>2
<i>Aspergillus terreus</i>	≤ 1	>2
<i>Candida albicans</i>	$\leq 0,064$	$>0,064$
<i>Candida tropicalis</i>	$\leq 0,125$	$>0,125$
<i>Candida parapsilosis</i>	$\leq 0,125$	$>0,125$

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y sería interesante disponer de información local sobre resistencias especialmente cuando se están tratando infecciones graves. Si es necesario, se solicitará asesoramiento al experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

La sensibilidad *in vitro* del hongo al itraconazol depende del tamaño del inóculo, la temperatura de incubación, la fase de crecimiento del hongo y del medio de cultivo utilizado. Por estas razones, la concentración mínima inhibitoria de itraconazol puede variar ampliamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco inalterado se alcanzan entre las 2 y 5 horas después de la administración oral de la cápsula. La biodisponibilidad oral absoluta de itraconazol es de aproximadamente el 55%. La biodisponibilidad oral es máxima cuando las cápsulas son ingeridas inmediatamente después de una comida completa.

La absorción de itraconazol es dependiente del pH gástrico y se reduce cuando se toma junto a medicamentos antiácidos o en pacientes con aclorhidria (ver sección 4.4 y 4.5). La absorción aumenta con comidas/ bebidas ácidas que reducen el pH (ver sección 4.5).

Cuando se administra la misma dosis de medicamento, la exposición a itraconazol es menor con la formulación en cápsulas que con la solución oral (ver sección 4.4).

Distribución

Ambos, itraconazol e hidroxí-itraconazol se unen en >99% a las proteínas plasmáticas. Itraconazol se distribuye en un gran volumen de distribución (> 700 l), lo que sugiere una amplia distribución en los tejidos. Las concentraciones en los tejidos como la piel, pulmón, riñón, hígado, huesos, estómago, bazo y músculo superan a las del plasma. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son menores que en el plasma, pero se ha demostrado su eficacia contra las infecciones en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado dando lugar a un gran número de metabolitos. Los estudios *in vitro* han demostrado que el CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo de itraconazol. El metabolito principal es el hidroxí-itraconazol, el cual posee actividad antifúngica *in vitro* comparable a itraconazol; las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el doble que las del itraconazol.

Eliminación

La vida media de itraconazol generalmente varía de 16 a 28 horas tras una dosis única. El aclaramiento plasmático total tras una administración intravenosa es de 278 ml/min. El aclaramiento disminuye a dosis altas debido a la saturación del metabolismo hepático. El itraconazol se excreta principalmente como un metabolito inactivo en la orina (35%) y en heces (54%) durante una semana tras una dosis de la solución oral. La excreción renal de itraconazol y el metabolito activo hidroxí-itraconazol representan menos del 1% de una dosis intravenosa. Tras la administración de una dosis oral radiomarcada, la excreción fecal del fármaco de la fracción inalterada oscila entre el 3% y el 18% de la dosis.

La concentración en la piel persiste de 2 a 4 semanas después de la suspensión de un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de la uña durante al menos seis meses después del final de un tratamiento de 3 meses.

Dosis múltiples

Itraconazol se acumula en el plasma durante una dosis múltiple. Generalmente, se alcanza concentraciones estables en el equilibrio en unos 15 días, con valores de C_{max} de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/ml tras una administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg 2 veces al día, respectivamente. La vida media del itraconazol generalmente oscila entre 34 y 42 horas en una administración de dosis repetida. Una vez que se suspende el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen hasta niveles indetectables en un plazo de 7 y 14 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes cirróticos, a los que se le administró una dosis única de 100 mg cápsula de itraconazol, hubo una reducción significativa en la C_{max} media (47%) y se duplicó la semivida de eliminación (37 ± 17 horas frente a 16 ± 5 horas) frente a sujetos sanos. Sin embargo, la exposición total a itraconazol, basada en el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), fue similar en ambos grupos. No hay datos disponibles sobre el uso de itraconazol a largo plazo en pacientes cirróticos.

Insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados. Se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Itraconazol

Se ha estudiado itraconazol en una batería estándar de estudios de seguridad preclínicos.

Los estudios de toxicidad oral aguda con itraconazol en ratones, ratas, cobayas y perros indican un amplio margen de seguridad (de 3 a 16 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] determinada en mg/m^2). Los estudios de toxicidad oral subcrónica en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos diana: la corteza suprarrenal, el hígado y el sistema mononuclear fagocítico, así como trastornos del metabolismo lipídico que se presentan como células xantomatosas en diversos órganos.

Los datos preclínicos sobre itraconazol no revelaron indicios de genotoxicidad, carcinogenicidad primaria o alteraciones en la fertilidad. A altas dosis de 40 y 80 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ en ratas (de 1 a 2 veces la DMRH determinada en mg/m^2) las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal muestran una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticularis y fasciculata, asociada algunas veces a un adelgazamiento de la zona glomerulosa. A dosis de 40 y 160 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ se encontraron cambios hepáticos reversibles. Se observaron cambios menores en las células sinusoidales y en la vacuolación de los hepatocitos, indicando esto último disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del sistema mononuclear fagocítico fueron principalmente caracterizados por macrófagos con un aumento del material proteináceo en varios tejidos parenquimatosos. Sin embargo, estos parecen tener poca relevancia para el uso clínico propuesto.

No existen indicios de potencial mutagénico de itraconazol.

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones a dosis de hasta 20 y 80 mg/kg , respectivamente. Sin embargo, en ratas macho hubo una mayor incidencia de sarcoma de partes blandas atribuida a un aumento de las reacciones inflamatorias crónicas no neoplásicas del tejido conectivo como consecuencia del aumento de los niveles de colesterol y colesterosis en los tejidos conectivos.

Toxicidad en la reproducción

No existe evidencia de influencia primaria en la fertilidad durante el tratamiento con itraconazol. Se ha demostrado que itraconazol atraviesa la placenta en un modelo de rata. También que provoca un aumento dosis dependiente de la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a dosis de 40, 80 y 160 mg/kg (de 0,5, 1 a 4 veces la DMRH determinada en mg/m^2). La teratogenicidad en ratas consistió principalmente en defectos esqueléticos; en ratones, consistió en encefalocele y macroglosia. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a dosis de hasta 80 mg/kg (4 veces la DMRH determinada en mg/m^2).

En cachorros de perro se observó una densidad mineral ósea global menor tras la administración crónica de itraconazol (no se observó toxicidad hasta una dosis de 20 mg/kg (2 veces la DMRH determinada en mg/m^2)).

En tres estudios toxicológicos realizados utilizando ratas, itraconazol provocó defectos óseos. Estos defectos incluían la reducción de la actividad de la placa ósea, disminución de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esferas de azúcar (sacarosa, almidón de maíz), hipromelosa y macrogol.

Los componentes de la cápsula son: dióxido de titanio (E171), indigotindisulfonato sódico (E132), eritrosina sódica y gelatina.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

SPORANOX cápsulas se presenta en cápsulas rosas y azules que contienen 100 miligramos de itraconazol en una formulación en pellet, en envases con blíster con 7 ó 14 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7
28042 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.343

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio/1992

Fecha de renovación de la autorización: Junio/2012

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020