

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol cinfa 100 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de itraconazol.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 242,7 mg de sacarosa (contenida en esferas de azúcar)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas duras de gelatina nº 0, de tapa y cuerpo color verde opaco, que contienen microgránulos esféricos de color beige amarillento.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Itraconazol 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*

- onicomiosis causadas por dermatofitos y/o levaduras
- 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 ineficaz
- histoplasmosis
- esporotricosis
- paracoccidiodomicosis
- 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

<b>Indicaciones ginecológicas</b>		
Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento
Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día o 200 mg 1 vez /día	1 día o 3 días
<b>Indicaciones dermatológicas /mucosas/oftalmológicas</b>		

Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento
• Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
• Dermatofitosis	200 mg 1 vez/día o 100 mg 1 vez/día	7 días o 15 días ( 1 )
• Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días
En algunos pacientes inmunocomprometidos, p.ej., neutropénicos, infección por VIH 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 manuum*, se requieren 200 mg dos veces al día durante 7 días, o 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):

El 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 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 terapia con itraconazol			Tercer ciclo pulsátil
Sólo 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 sanguíneo. La respuesta clínica y antifúngica óptima se alcanza dos a cuatro semanas después de finalizar el tratamiento en infecciones cutáneas, y seis a nueve 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 200mg 2 veces/día	8 meses	
Esporotricosis	100 mg 1 vez/día	3 meses	
Paracoccidioidomicosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	No se dispone de datos sobre la eficacia de itraconazol 100mg cápsulas a estas dosis de tratamiento de paracoccidioidomicosis en pacientes con infección por VIH
Cromomicosis	100 - 200 mg 1 vez/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg 1 vez/día 200mg 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, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes.

#### *Uso en pacientes con disminución de la acidez gástrica*

Los fármacos que neutralizan la acidez gástrica deberán ser administrados, por lo menos dos horas después de la administración de itraconazol. En pacientes con aclorhidria o aquellos pacientes que están tomando medicamentos que suprimen la secreción ácida (ej.: antagonistas-H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones) es recomendable administrar itraconazol cápsulas junto con algún refresco de cola (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### *Población pediátrica*

Los datos clínicos sobre el uso 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

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 los siguientes medicamentos con itraconazol está contraindicada (ver sección

4.5):

Los sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, por ejemplo, astemizol, bepridilo, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina. La administración concomitante puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede llevar a aumento o a la prolongación 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.

- 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 peligra 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 itraconazol en 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 prescribir itraconazol con precaución 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; esto 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.

Itraconazol 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 de 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, no se debe iniciar el tratamiento con itraconazol 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).

#### Disminución de acidez gástrica

Es perjudicial para la absorción de itraconazol 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) es recomendable administrar itraconazol 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 itraconazol en pacientes de edad avanzada son limitados, por lo que no se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere 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.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes. La biodisponibilidad oral del itraconazol puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal. 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 infección por VIH (SIDA) que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica como la esporotricosis, la blastomycosis, 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 4.5 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 itraconazol, se debe considerar cambiarlo a otra alternativa terapéutica.

#### Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol 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. Del mismo modo, itraconazol puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta vía metabólica. Itraconazol es un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor de la glicoproteína-P. Cuando se administra en combinación con otro medicamento, se recomienda consultar la correspondiente ficha técnica para obtener la información sobre la ruta metabólica y la posible necesidad de ajustar las dosis.

##### 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-H<sub>2</sub> 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:

- En pacientes tratados con supresores de la secreción ácida es recomendable administrar itraconazol junto con alguna bebida ácida (p. ej., refresco de cola).
- Los fármacos que neutralizan la acidez gástrica (p.ej., hidróxido de aluminio) se deben administrar, por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de itraconazol.
- Después de la coadministración, se recomienda monitorizar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario.

La administración concomitante de itraconazol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad de itraconazol e hidróxi-itraconazol hasta el punto de poder verse reducida la eficacia. Los ejemplos incluyen:

- Antibióticos: isoniazida, rifabutina (ver también el apartado *Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol*), rifampicina;
- Anticonvulsivos: carbamezepina (ver también el apartado *Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol*), fenobarbital, fenitoína;
- Antivirales: efavirenz, nevirapina.
- *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan).

Por tanto, no se recomienda la administración de itraconazol con potentes inductores enzimáticos del CYP3A4. Se recomienda evitar el uso de estos medicamentos hasta 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo de una posible reducción de la eficacia de itraconazol. Después de la coadministración, se recomienda monitorizar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario.

##### Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar la biodisponibilidad de itraconazol. Los ejemplos incluyen:

- Antibióticos: ciprofloxacino, claritromicina y eritromicina;
- Antivirales: darunavir potenciado con ritonavir, fosamprenavir potenciado con ritonavir, indinavir (ver también el apartado *Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol*), ritonavir (ver también el apartado *Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol*) y telaprevir.

Se recomienda usar estos medicamentos con precaución cuando se administran conjuntamente con itraconazol cápsulas. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en tratamiento concomitante de itraconazol con potentes inhibidores del CYP3A4 para detectar signos o síntomas de un aumento o prolongación de los efectos farmacológicos de itraconazol, y en caso necesario, se puede considerar una reducción de la dosis de itraconazol. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas de itraconazol.

Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol

Itraconazol y su principal metabolito, hidroxí-itraconazol, pueden inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por el CYP3A4 y pueden inhibir el sistema transportador de medicamentos mediado por glicoproteína-P lo que puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y/o su(s) metabolito(s) activo(s) cuando se administran con itraconazol. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológicos como los efectos adversos de estos medicamentos. Los medicamentos metabolizados por el CYP3A4 conocidos por prolongar el intervalo QT pueden estar contraindicados con itraconazol, ya que la combinación puede dar lugar a taquiarritmias ventriculares incluyendo casos de *torsade de pointes*, una arritmia potencialmente mortal. Una vez que finaliza el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable en el plazo de 7 a 14 días, en función de la dosis y la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en pacientes que reciben inhibidores del CYP3A4, la disminución de las concentraciones plasmáticas pueden ser aún más gradual. Esto es especialmente importante cuando se inicia el tratamiento con medicamentos cuyo metabolismo se ve afectado por itraconazol.

Los medicamentos que interactúan se clasifican de la siguiente manera:

- “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 recomienda evitar el uso de este medicamento durante y hasta dos semanas después de la suspensión del tratamiento con itraconazol a no ser que los beneficios superen el posible aumento de riesgos de efectos adversos. Si no se puede evitar la coadministración, se debe hacer una monitorización clínica para detectar signos o síntomas de efectos aumentados o prolongados o efectos adversos del medicamento que interactúa, y su pauta posológica se reduce o interrumpe según se considere necesario. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas de itraconazol.
- “Usar con precaución”: se recomienda una monitorización estrecha cuando este medicamento se coadministre con itraconazol. Después de la coadministración, se recomienda que los pacientes sean estrechamente monitorizados para detectar signos o síntomas del aumento o prolongación de los efectos farmacológicos o de los efectos adversos del medicamento que interactúa y su dosis se debe reducir según se considere necesario. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas de itraconazol.

Ejemplos de medicamentos que pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas debido al itraconazol, presentados por clasificación de medicamentos y la recomendación sobre su coadministración con itraconazol:

Clasificación de medicamentos	Contraindicado	No recomendado	Usar con precaución
Alfa bloqueantes		tamsulosina	
Analgésicos	levacetilmetadol (levometadil), metadona	fentanilo	alfentanilo, buprenorfina IV y sublingual, oxicodona, sufentanilo
Antiarrítmicos	disopiramida, dofetilida, dronedarona, quinidina		digoxina
Antibióticos	telitromicina, en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave	rifabutina <sup>a</sup>	telitromicina
Anticoagulantes y medicamentos antiplaquetarios	ticagrelor	apixaban, rivaroxaban	cumarinas, cilostazol, dabigatran



Anticonvulsivos		carbamazepina <sup>a</sup>	
Antidiabéticos			repaglinida, saxagliptina
Antihelmínticos y antiprotozoarios	halofantrina		praziquantel
Antihistamínicos	astemizol, mizolastina, terfenadina		bilastina, ebastina
Medicamentos antimigrañosos	alcaloides del cornezuelo del centeno, como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)		eletriptan
Antineoplásicos	irinotecan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabectedina	bortezomib, busulfan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilona, lapatinib, ponatinib, trimetrexato, alcaloides de la vinca
Antisicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos	lurasidona, midazolam oral, pimozida, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona, haloperidol, midazolam IV, perospirona, quetiapina, ramelteon, risperidona
Antivirales		simeprevir	maraviroc, indinavir <sup>b</sup> , ritonavir <sup>b</sup> , saquinavir
Beta bloqueantes			nadolol
Bloqueantes del canal del calcio	bepidilo, felodipino, lercanidipino, nisoldipino		otras dihidropiridinas, verapamilo
Medicamentos cardiovasculares, Misceláneos	ivabradina, ranolazina	aliskiren, sildenafilo, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar	bosentan, riociguat
Diuréticos	eplerenona		
Medicamentos gastrointestinales	cisaprida, domperidona		aprepitant
Immunosupresores		everolimus	budesonida, ciclesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, rapamicina (también conocido como sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
Medicamentos reguladores de lípidos	lovastatina, simvastatina		atorvastatina
Medicamentos respiratorios		salmeterol	
ISRSs, Tricíclicos y			reboxetina

Antidepresivos relacionados			
Medicamentos urológicos	fesoterodina, en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, o insuficiencia hepática de moderada a grave, solifenacina, en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave.	darifenacina, vardenafilo	Fesoterodina, imidafenacina, oxibutinina, sildenafilo, para el tratamiento de la disfunción eréctil, solifenacina, tadalafilo, tolterodina
Otros	colchicina, en pacientes con insuficiencia renal o hepática	colchicina, conivaptan, tolvaptan	alitretinoína (formulación oral), cinacalcet, mozavaptan

<sup>a</sup>Ver también *Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol*

<sup>b</sup>Ver también *Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol*

#### Medicamentos que pueden disminuir su concentración plasmática debido a itraconazol

La administración concomitante de itraconazol con el AINE meloxicam puede disminuir las concentraciones plasmáticas de meloxicam. Se recomienda usar meloxicam con precaución cuando se administra conjuntamente con itraconazol, se debe monitorizar sus efectos farmacológicos o efectos adversos. Se recomienda que la dosis de meloxicam, si se administra conjuntamente con itraconazol, se ajuste si fuera necesario.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### 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 itraconazol.

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 itraconazol frente a los posibles riesgos, en caso de lactancia. En caso de duda, la paciente no debería de amamantar.

## Fertilidad

Las mujeres en edad fértil que utilicen itraconazol deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Debe continuarse la anticoncepción eficaz hasta el período menstrual después del final del tratamiento con itraconazol.

### **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 utilizan máquinas, 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 notificadas con más frecuencia en el tratamiento con itraconazol 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 cardiaca, insuficiencia cardiaca 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 en los que han participado 8.499 pacientes a los que se administraba itraconazol 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 frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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).

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

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

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Raras</i>	Edema
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<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 itraconazol solución oral y/o itraconazol 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 cardíacos:** Insuficiencia cardíaca, 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-glutamyltransferasa, Aumento de las enzimas hepáticas, Análisis de orina anormal

#### Población pediátrica

La seguridad de itraconazol 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 itraconazol 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: [www.notificaram.es](http://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. Si se considera apropiado se puede administrar carbón activado.

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 triazólicos

Código ATC: J02AC02

#### Mecanismo de acción

Itraconazol inhibe la 14- $\alpha$ -desmetilasa fúngica, dando lugar a una reducción drástica del ergosterol y una interrupción de la síntesis de la membrana por los hongos.

#### Efectos farmacodinámicos

La relación PK/PD de itraconazol, y de los triazoles en general, es escasamente conocida y complicada debido al limitado conocimiento de la farmacocinética antifúngica.

#### Eficacia clínica y seguridad

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-  $\alpha$  -desmetilasa (la enzima objetivo)
- Mutaciones concretas de *ERG11* que da lugar a una disminución de la afinidad de la 14-  $\alpha$  -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.

#### Puntos de corte

Para itraconazol los puntos de corte no han sido todavía establecidos para los hongos utilizando la metodología EUCAST.

Utilizando los métodos CLSI, los puntos de corte sólo han sido establecidos para las especies de *Candida* en infecciones micóticas superficiales. Los puntos de corte CLSI son: sensible  $\leq 0,125$  mg/l y resistente  $\geq 1$  mg/l.

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.

La sensibilidad en la tabla a continuación está basada en MIC90 < 1 mg de itraconazol/l. No hay correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (anteriormente <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporium</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffeii</i>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>
<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

<sup>1</sup>Estos organismos pueden ser encontrados en pacientes que han vuelto de un viaje fuera de Europa.

<sup>2</sup>Se han notificado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes al itraconazol.

<sup>3</sup>Sensibilidad intermediada natural.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Características farmacocinéticas generales

Se ha investigado la farmacocinética de itraconazol en sujetos sanos, poblaciones especiales y pacientes después de administración única y múltiple. En general, itraconazol se absorbe bien. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 2 a 5 horas después de la administración oral. Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. El metabolito principal es el hidroxí-itraconazol, con concentraciones plasmáticas alrededor del doble de las del fármaco inalterado. La semivida terminal de itraconazol es de unas 17 horas después de una dosis única y aumenta a 34 a 42 horas

con la administración repetida. La farmacocinética de itraconazol se caracteriza por ausencia de linealidad y, en consecuencia, muestra acumulación en el plasma después de la administración de dosis múltiples. Se alcanzan concentraciones en el equilibrio en 15 días, con valores de  $C_{max}$  de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/ml después de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg 2 veces/día, respectivamente. Una vez detenido el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a un valor casi indetectable en 7 días. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más altas debido a un mecanismo saturable de su metabolismo hepático. Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina (~35%) y en las heces (~54%).

### Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas del fármaco inalterado se alcanzan de 2 a 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol es de alrededor del 55%. La biodisponibilidad por vía oral de itraconazol es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa.

### Distribución

La mayor parte de itraconazol en el plasma está unido a proteínas (99,8%) y la albúmina es el principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una notable afinidad por los lípidos. Sólo el 0,2% del itraconazol del plasma está presente como fármaco libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el cuerpo (>700 l), lo que sugiere su amplia distribución por los tejidos. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos o tres veces superiores a las correspondientes concentraciones plasmáticas. Los cocientes de cerebro a plasma fueron de alrededor de 1.

La captación por tejidos queratínicos, especialmente la piel, es hasta cuatro veces mayor que en el plasma.

### Biotransformación

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. El principal metabolito es el hidroximetabolito, el cual posee una actividad antifúngica *in vitro* comparable a la de itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidroximetabolito son alrededor del doble de las de itraconazol. Como demuestran los estudios *in vitro*, la CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del itraconazol.

### Eliminación

Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos hasta alrededor del 35 % en la orina en una semana y hasta alrededor del 54 % con las heces. La excreción renal del fármaco madre representa menos del 0,03% de la dosis, mientras que la excreción fecal del fármaco inalterado varía entre el 3 y el 18 % de la dosis.

Como la redistribución de itraconazol desde los tejidos queratínicos parece ser despreciable, la eliminación de itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. A diferencia de la concentración plasmática, la concentración en la piel persiste durante 2 a 4 semanas después de la suspensión de un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de las uñas, donde puede detectarse itraconazol ya 1 semana después del inicio del tratamiento, durante al menos seis meses después del final de un período de tratamiento de 3 meses.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

Itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. Se administró una única dosis oral (1 cápsula de 100 mg) a 12 pacientes con cirrosis y a 6 voluntarios sanos que sirvieron de control; se midieron la  $C_{max}$ , el AUC y la vida media terminal de itraconazol y se compararon entre ambos grupos. Se redujo significativamente la media de la  $C_{max}$  de itraconazol (en un 47 %) en pacientes con cirrosis.

La media de la vida media de eliminación fue más prolongada cuando se comparó a la hallada en sujetos sin insuficiencia hepática (37 vs. 16 horas, respectivamente). La exposición total a itraconazol, basado en el AUC fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos.

No hay datos disponibles en pacientes cirróticos durante el uso prolongado de itraconazol (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *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**

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

Los estudios de toxicidad aguda con itraconazol en ratones, ratas, cobayas y perros indican un amplio margen de seguridad. 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.

A altas dosis, 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 altas dosis se encontraron cambios hepáticos reversibles. Se observaron cambios menores en las células sinusoidales y en la vacuolación de los hepatocitos, indicando esto última 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.

No existen indicios de potencial mutagénico de itraconazol.

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones. Sin embargo, en ratas macho hubo una mayor incidencia de sarcoma de tejidos blandos 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.

No existe evidencia de influencia primaria en la fertilidad durante el tratamiento con itraconazol. Se ha observado que itraconazol provoca un aumento dosis dependiente de la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a dosis altas. La teratogenicidad en ratas consistió principalmente en defectos esqueléticos; en ratones, consistió en encefalocele y macroglosia.

En cachorros de perro se observó una densidad mineral ósea global menor tras la administración crónica de itraconazol.

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**

#### Contenido de la cápsula:

Esferas de azúcar (contiene sacarosa y almidón de maíz)

Poloxámero 188

Hipromelosa

#### Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Agua purificada

Azul FD & C2, indigotina, carmín de índigo (E132)

Amarillo de quinoleína (E104)  
Dióxido de titanio (E171)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de aluminio/aluminio

Caja de cartón que contiene 7, 14 y 100 cápsulas (uso hospitalario). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Laboratorios Cinfa, S.A.  
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta  
31620 Huarte (Navarra) - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

65.773

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2003  
Fecha de renovación de la autorización; Mayo 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2019

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