

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol Tarbis 100 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de itraconazol.

Excipiente con efecto conocido : Cada cápsula dura contiene 224,31 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de gelatina, del nº 0, cuerpo y tapa de color verde opaco, conteniendo gránulos micro esféricos de color beige-amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Candidiasis oral,
- Dermatofitosis causada por microorganismos susceptibles a itraconazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) por ejemplo tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum,
- Pitiriasis versicolor, Candidiasis vulvovaginal,
- Onicomycosis causada por dermatofitos y/o levaduras,
- Candidiasis sistémica,
- Infecciones criptococales (incluyendo meningitis criptocócica). En pacientes inmunodeprimidos que sufren criptococosis y en pacientes con criptococosis del SNC, itraconazol está indicado sólo si la terapia inicial recomendada normalmente parece ser inapropiada o inefectiva,
- Histoplasmosis,
- Aspergilosis. Itraconazol puede usarse para tratar a pacientes con aspergilosis invasiva y refractarios o intolerantes a Anfotericina B,
- Como terapia de mantenimiento en pacientes con SIDA para prevenir una recaída de infección por hongos subyacentes que resultaron ser refractarios o intolerantes a terapia de primera línea antifúngica sistémica ha resultado ser inapropiada o ineficaz.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas, la administración oral de itraconazol (cápsulas) no debe utilizarse como tratamiento inicial en pacientes de micosis sistémicas potencialmente fatales. Las formas orales deben usarse como terapia de continuación, tras tratamiento inicial intravenoso con itraconazol (ver sección 4.4).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antifúngicos.

4.2 Posología y forma de administración

Vía de administración: Vía oral.

Para obtener una máxima absorción del medicamento, itraconazol debe administrarse inmediatamente después de una comida.

Las cápsulas deben tragarse enteras.

INDICACIONES	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Infecciones ginecológicas: - Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día o 200 mg 1 vez/día	1 día 3 días
Indicaciones dermatológicas/oftálmicas: - Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
- Tinea corporis, tinea cruris	100 mg 1 vez/día o 200 mg 1 vez/día	15 días o 7 días
- Tinea pedis, tinea manuum	100 mg 1 vez/día	30 días
- Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días

En algunos pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes con neutropenia, SIDA o trasplantados, la biodisponibilidad oral de itraconazol puede estar disminuida. Por lo tanto, puede ser necesario doblar la dosis.

Onicomycosis

La onicomycosis puede ser tratada utilizando un régimen pulsátil o continuo.

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

El tratamiento pulsátil con itraconazol consiste en la administración de dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces al día) durante 1 semana.

Para infecciones de uñas de las manos se recomiendan dos tratamientos pulsátiles y para infecciones de las uñas de los pies tres tratamientos pulsátiles. Cada tratamiento pulsátil debe separarse por un período de tres semanas sin tratamiento. La respuesta clínica llegará a evidenciarse con el crecimiento de las uñas cuando el tratamiento haya acabado.

Localización onicomycosis	Sem ana 1	Sem ana 2	Sem ana 3	Sem ana 4	Semana 5	Sem ana 6	Sem ana 7	Sem ana 8	Semana 9
Uñas de los pies con/sin afectación de las uñas de las manos	Prim er ciclo pulsá til	Sin terapia con itraconazol			Segundo ciclo pulsá til	Sin terapia con itraconazol			Tercer ciclo pulsá til
Solo uñas de las manos	Prim er ciclo pulsá til	Sin terapia con itraconazol			Segundo ciclo pulsá til				

- *Tratamiento continuo*:

Dos cápsulas al día (200 mg 1 vez al día) durante tres meses.

La velocidad de eliminación de itraconazol en la piel y uñas es más lenta que en plasma sanguíneo. La respuesta micológica y clínica óptima se alcanza dos a cuatro semanas después del tratamiento para infecciones de la piel y seis a nueve meses después del tratamiento en infecciones de las uñas.

Micosis sistémicas (las dosis varían dependiendo de la infección)

La duración del tratamiento para infecciones fúngicas sistémicas debería ser dictada por el responsable clínico y micológico para la terapia:

INDICACIONES	DOSIS	DURACIÓN MEDIA	COMENTARIOS
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2-5 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de infección diseminada
Candidiasis	100-200 mg 1 vez/día	3 semanas-7 meses	
Criptococosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	10 semanas	Terapia de mantenimiento (casos meníngeos): 200 mg una vez al día
Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día	2-6 meses	
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	8 meses	

- *Acidez gástrica disminuida*

La absorción de itraconazol se ve afectada cuando la acidez gástrica está disminuida. Se debe informar a los pacientes con aclorhidria y pacientes en tratamiento con supresores de la secreción ácida o con fármacos que neutralizan la acidez (ver sección 4.4).

La absorción disminuida en pacientes de SIDA y neutropénicos puede llevar a disminuir los niveles sanguíneos de itraconazol y carecer de eficacia. En tales casos, está indicado monitorizar los niveles sanguíneos y si es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

Itraconazol no debería administrarse a niños, dado que los datos clínicos sobre el uso pediátrico de este producto son limitados (ver sección 4.4).

Uso en pacientes ancianos

No recomendado.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles sobre el uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se debe tener precaución al administrarlo en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal son limitados. Se deberá tener precaución al administrarlo en esta población de pacientes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- La administración conjunta de los siguientes medicamentos con itraconazol cápsulas está contraindicada (ver también sección 4.5):
 - Sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, por ejemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, primozida, quinidina, sertindol y terfenadina están contraindicados con itraconazol cápsulas. La co-administración puede producir un incremento en las concentraciones plasmáticas de estos sustratos, lo cual puede llevar a una prolongación QT y raros acontecimientos de torsade de pointes.
 - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como atorvastatina, lovastatina y simvastatina.
 - Triazolam y midazolam por vía oral.
 - Alcaloides ergot tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina).
 - Eletriptan.

- Nisoldipino.
- Itraconazol cápsulas no debe ser administrado en pacientes con evidencia de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o historial de ICC, excepto para el tratamiento de afecciones potencialmente fatales u otras infecciones graves (ver sección 4.4.).
- Itraconazol cápsulas no debe usarse durante el embarazo (salvo en afecciones potencialmente fatales). Ver sección 4.6.

Las mujeres en edad fértil que utilicen itraconazol deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento con itraconazol.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad cruzada

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos del grupo de los azoles. 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; 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 inotropo negativo por lo que se ha asociado con casos de insuficiencia cardíaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg que con dosis diarias inferiores; sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

Itraconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardíacos, 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 cardíaca 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 inotropo 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 cardíaca 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. En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar los enzimas hepáticos.

Acidez gástrica disminuida

Es perjudicial para la absorción del itraconazol contenido en itraconazol cápsulas una acidez gástrica disminuida. En pacientes que están recibiendo un tratamiento con fármacos que neutralizan la acidez (ej.: hidróxido de aluminio), estos medicamentos deberán de ser administrados, por lo menos dos horas después de la administración de itraconazol cápsulas. En pacientes con aclorhidria tales como algunos enfermos de SIDA y en pacientes tratados con supresores de la secreción ácida (ej.: antagonistas- H_2 , inhibidores de la bomba de protones) es recomendable administrar itraconazol cápsulas junto con algún refresco de cola.

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol 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.

Uso en ancianos

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes ancianos son limitados, por lo que no se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el posible riesgo.

Pacientes con insuficiencia 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).

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 y 4.5). 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 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 cápsulas, se debe suspender el tratamiento.

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.

Potencial de interacción

Itraconazol tiene un potencial clínicamente importante de interacciones con otros fármacos (ver sección 4.5)

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.

Alteraciones del metabolismo de Carbohidratos

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción 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

Medicamentos que afectan la absorción de itraconazol:

Los medicamentos que reducen la acidez gástrica afectan la absorción de itraconazol (ver sección 4.4).

Medicamentos que afectan el metabolismo de itraconazol:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4.

Se han llevado a cabo estudios de interacción con rifampicina, rifabutina y fenitoína, que son potentes inductores de CYP3A4. Ya que la biodisponibilidad de itraconazol e hidroxí-itraconazol disminuyó en estos estudios de una manera tan amplia que la eficacia podría reducirse considerablemente, no se recomienda la combinación de itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos. No se dispone de datos en firme de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan), fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.

Los inhibidores potentes de esta enzima tales como ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina, pueden aumentar la biodisponibilidad de itraconazol.

Efectos de itraconazol sobre el metabolismo de otros medicamentos:

Itraconazol puede inhibir el metabolismo de medicamentos metabolizados por la familia citocromo 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluyendo efectos adversos. Cuando se utilice medicación concomitante, se debe consultar la correspondiente ficha para la información sobre la ruta de metabolismo. Después de interrumpido el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (ver sección 5.2). Esto debe de tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitor de itraconazol en la medicación concomitante.

Algunos ejemplos son:

Los siguientes medicamentos están contraindicados con itraconazol:

- Astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina están contraindicados con itraconazol, ya que la coadministración puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de estos sustratos, lo cual puede llevar a una prolongación QT y raros casos de torsade de pointes.
- Inhibidores de la CoA-HMG reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como atorvastatina, lovastatina y simvastatina.
- Triazolam, midazolam oral.
- Alcaloides ergot tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptan.
- Nisoldipino.

Se debe tener precaución cuando se administren itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio conjuntamente ya que se incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. En adición a las posibles interacciones farmacocinéticas relacionadas con el metabolismo por la enzima CYP3A4, los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los de itraconazol.

Los siguientes medicamentos deberían administrarse con precaución, y sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos adversos deberían de ser monitorizados. Su dosis, si se coadministran con itraconazol, se debe de reducir si es necesario:

- Anticoagulantes orales.
- Inhibidores de la proteasa VIH, tales como indinavir, ritonavir y saquinavir.
- Ciertos agentes antineoplásicos, tales como busulfán, docetaxel y trimetrexato y alcaloides de la vinca.
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4, tales como dihidropiridinas y verapamilo.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, rapamicina (también conocido como sirolimus) y tracolimus.
- Ciertos glucocorticoesteroides, tales como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona.
- Digoxina (vía de inhibición de P-glicoproteína).
- Otros: alfentanilo, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamacepina, cilostazol, disopiramida, ebastina, eletriptan, fentanilo, halofantrina, midazolam IV, reboksetina repaglinida rifabutina.

No se ha observado ninguna interacción con zidovudina (AZT) y fluvastatina.

No se han observado efectos inductores de itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol ni de la noretisterona.

Efecto sobre la unión a proteínas:

Estudios *in vitro* han mostrado que no hay interacción sobre la unión a proteínas entre itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfometacina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

Itraconazol no debe utilizarse durante el embarazo, con la excepción de casos potencialmente fatales donde los potenciales beneficios para la madre superan los riesgos para el feto (ver sección 4.3).

Estudios en animales con itraconazol han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

Hay información limitada sobre el uso de itraconazol durante el embarazo. Durante la experiencia post-comercialización se han registrado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluían malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas así como malformaciones cromosómicas y malformaciones múltiples. No se ha establecido una relación causal con itraconazol.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a itraconazol durante el primer trimestre del embarazo, en general en pacientes que reciben tratamiento de corta duración para candidosis vulvovaginal, no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones comparado con sujetos control no expuestos a ningún teratógeno conocido.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil que toman itraconazol deben tomar medidas anticonceptivas. Las medidas anticonceptivas efectivas se deberán continuar hasta el periodo menstrual siguiente al fin del tratamiento de itraconazol.

4.6.2 Lactancia

En la leche materna se excreta una pequeña cantidad de itraconazol. Los beneficios esperados de la terapia con itraconazol cápsulas deben ser sopesados frente al potencial riesgo al lactante. En caso de duda, el paciente no debe dar el pecho.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Itraconazol Tarbis 100 mg cápsulas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria. Debe tenerse en cuenta que cuando se conduce vehículos y maneja maquinaria, la posibilidad de reacciones adversas tales como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva puede ocurrir en algunos casos (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se indican a continuación se han registrado en ensayos clínicos con itraconazol cápsulas y/o de registros espontáneos de la experiencia post-comercialización de todas las formulaciones de itraconazol.

En ensayos clínicos con 2104 pacientes tratados con itraconazol en el tratamiento de dermatomicosis u onicomicosis, los efectos adversos registrados con mayor frecuencia fueron de origen gastrointestinal, dermatológico y hepático.

La tabla que se adjunta a continuación presenta clasificadas por órganos y sistemas. En cada clase de órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan por incidencia:

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).

Reacciones Adversas	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Raro</i>	Leucopenia
<i>Desconocido</i>	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuente</i>	Hipersensibilidad*
<i>Desconocido</i>	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Desconocido</i>	Hipocalemia, hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Poco frecuente</i>	Dolor de cabeza, mareos, parestesia
<i>Raro</i>	Hipoestesia
<i>Desconocido</i>	Neuropatía periférica*
Trastornos oculares	
<i>Raro</i>	Alteración de la visión
<i>Desconocido</i>	Visión borrosa y diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Raro</i>	Tinnitus
<i>Desconocido</i>	Pérdida transitoria o permanente de la audición*
Trastornos cardíacos	
<i>Desconocido</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Desconocido</i>	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuente</i>	Dolor abdominal, náuseas
<i>Poco frecuente</i>	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, flatulencia
<i>Raro</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Poco frecuentes</i>	Hiperbilirrubinemia, incremento de Alanina Aminotransferasa, incremento de Aspartato Aminotransferasa
<i>Raros</i>	Aumento de las enzimas hepáticas
<i>Desconocido</i>	Insuficiencia hepática aguda*, hepatitis, hepatotoxicidad*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes</i>	Exantema
<i>Poco frecuentes</i>	Urticaria, alopecia, prurito
<i>Desconocido</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Desconocido</i>	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	
<i>Raro</i>	Polaquiuria
<i>Desconocido</i>	Incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y la mama	
<i>Poco frecuente</i>	Trastornos menstruales
<i>Desconocido</i>	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Poco frecuentes</i>	Edema
<i>Raro</i>	Pirexia

* Ver sección 4.4.

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.

4.9 Sobredosis

No hay datos disponibles.

En caso de intoxicación accidental, deberán tomarse medidas de apoyo, incluido lavado gástrico, dentro de la primera hora después de la ingestión. 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: Antimicótico para uso sistémico, derivado de triazol, código ATC: J02AC02.

Mecanismo de acción

Itraconazol inhibe la 14 α -demetilasa fúngica, dando lugar a una reducción de ergosterol y alteración de la síntesis de membrana por el hongo.

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

La relación Farmacocinética/Farmacodinamia para itraconazol, y para los triazoles en general, no se comprende muy bien y se complica por el conocimiento limitado de la farmacocinética de los antifúngicos.

Mecanismos de resistencia

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

- Sobre-expresión de *ERG11*, el gen que codifica la 14 α -demetilasa (enzima diana)
- Mutaciones puntuales en *ERG11* para producir una disminución en la afinidad de 14 α -demetilasa por itraconazol
- Sobre-expresión del transportador del medicamento, dando lugar a un incremento en el flujo de itraconazol desde las células fúngicas (es decir, extracción de itraconazol de su diana)
- Resistencia cruzada. Se ha observado resistencia cruzada entre miembros de la clase de los azoles en especies de *Candida* aunque la resistencia a uno de los miembros de la clase no confiere necesariamente resistencia a los otros azoles.

Puntos de corte

Los puntos de corte para itraconazol no han sido todavía establecidos para hongos utilizando los métodos EUCAST.

Utilizando métodos CLSI, los puntos de corte para itraconazol han sido solamente establecidos para especies de *Candida* de infecciones micóticas superficiales. Los puntos de corte CLSI son: sensible $\leq 0,125$ mg/L y resistente ≥ 1 mg/L.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es deseable información local sobre resistencias, particularmente cuando se trate de infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe buscar consejo de un experto cuando la prevalencia de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

La sensibilidad *in vitro* de los hongos a itraconazol depende el tamaño del inóculo, temperatura de incubación, fase de crecimiento del hongo y medio de cultivo utilizados. Por estas razones, la concentración mínima inhibitoria de itraconazol puede variar ampliamente. La sensibilidad que aparece en la tabla que se adjunta a continuación está basada en $MIC_{90} < 1$ mg itraconazol/L. No hay correlación entre susceptibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

Especies frecuentemente sensible
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (formalmente <i>Pityrosporium</i>) spp.
<i>Microsporium</i> spp.

<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffei</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Organismos inherentemente resistentes
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Estos organismos pueden encontrarse en pacientes que hayan regresado de un viaje fuera de Europa.

² Se han comunicado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol.

³ Sensibilidad intermedia natural.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

La farmacocinética de itraconazol se ha investigado en sujetos sanos, poblaciones especiales y en pacientes tras dosis única y dosis múltiple. En general, itraconazol se absorbe rápidamente. El pico de concentraciones plasmáticas se alcanza en 2 a 5 horas tras la administración oral. Itraconazol se metaboliza extensamente por el hígado dando lugar a un gran número de metabolitos. El metabolito principal es hidroxí-itraconazol, con concentraciones plasmáticas de aproximadamente el doble que el itraconazol inalterado. La semivida de eliminación de itraconazol es de unas 17 horas tras dosis única y se incrementa a 34-42 horas tras dosis repetidas. Itraconazol tiene una farmacocinética no lineal, y consecuentemente itraconazol se acumula en plasma durante la dosificación múltiple. Las concentraciones del estado estacionario se alcanzan generalmente en unos 15 días, con valores de C_{max} y AUC de 4 a 7 veces mayor que los alcanzados tras una dosis única. Los niveles en plasma son indetectables 7 días después de suspender el tratamiento con itraconazol. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable. Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en aproximadamente un 35% en orina en una semana y aproximadamente el 54% en heces.

5.2.1 Absorción

Itraconazol es rápidamente absorbido tras la administración oral. El pico de concentraciones plasmáticas del medicamento inalterado se alcanza en 2 a 5 horas tras una dosis oral. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol es de aproximadamente el 55%. La biodisponibilidad oral es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa.

5.2.2 Distribución

La mayoría de itraconazol en plasma se une a proteínas (99,8%) con la albúmina como principal componente de unión (99,6% para el hidroxí-metabolito). También tiene una marcada afinidad por los lípidos. Solamente el 0,2% del itraconazol en plasma está presente como medicamento libre. Itraconazol

está distribuido en un gran volumen de distribución en el cuerpo (>700 L), lo que explica su gran distribución en los tejidos: las concentraciones en plasma, en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos o tres veces superiores a las correspondientes concentraciones plasmáticas. Las relaciones cerebro/plasma fueron aproximadamente 1 cuando se midieron en perros sabuesos. La absorción en tejidos queratínicos, especialmente la piel, es hasta cuatro veces superior a la del plasma.

5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Uno de los principales metabolitos es el hidrox-iitraconazol, el cual posee una actividad antifúngica *in vitro* comparable a la de itraconazol. Las concentraciones plasmáticas de hidrox-iitraconazol son aproximadamente dos veces las itraconazol.

Como muestran los estudios *in vitro*, CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo de itraconazol.

5.2.4 Eliminación

El 35% aproximadamente de itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en orina en una semana y aproximadamente el 54% en heces. La excreción renal del fármaco inicial es menor al 0,03% de la dosis mientras que la excreción por heces del fármaco inalterado varía entre 3-18% de la dosis.

El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable

La absorción en tejidos queratínicos, especialmente la piel, es cuatro veces la del plasma, y la eliminación de itraconazol se relacionó con la regeneración epidérmica. En contraposición con los niveles plasmáticos, los cuales no pueden detectarse después de 7 días tras la suspensión del tratamiento, los niveles terapéuticos en la piel continúan durante 2-4 semanas tras finalizar el tratamiento de 4 semanas. Se han detectado niveles de itraconazol en la queratina de uña una semana después del inicio del tratamiento y estos persistieron durante al menos 6 meses después de finalizarse el tratamiento de 3 meses.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: se llevó a cabo un estudio farmacocinético utilizando una dosis única de 100 mg (una cápsula de 100 mg) en 6 voluntarios sanos y en 12 sujetos cirróticos. No se vieron diferencias estadísticas significativas en el AUC_{∞} entre estos dos grupos. Se observó una reducción significativa estadísticamente en la media de C_{max} (47%) y un incremento de dos veces en la vida media de eliminación (37 ± 17 frente a 16 ± 5 horas) de itraconazol en paciente cirróticos comparado con los voluntarios sanos.

No hay datos disponibles en paciente cirróticos durante el uso a largo plazo de itraconazol. (Ver sección 4.2. Posología y forma de administración y sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia renal: los datos disponibles del uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal son limitados. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra en esta población de pacientes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos de itraconazol no revelan indicios de genotoxicidad, carcinogenicidad primaria o alteración de la fertilidad. A altas dosis, se observaron efectos en la corteza suprarrenal, hígado y sistema fagocito mononuclear, pero tiene poca relevancia para el uso clínico propuesto. Se ha visto que itraconazol causa un incremento dosis dependiente en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a altas dosis. Se ha observado en perros pequeños un descenso global en la densidad mineral del hueso tras la administración crónica de itraconazol, y en ratas se ha observado un descenso de la actividad

de la placa ósea, estrechamiento de la zona compacta de los huesos largos y un incremento de la fragilidad ósea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Esferas de azúcar (almidón de maíz y sacarosa)

Poloxámero 188

Hipromelosa 6 cP

Tapa/Cuerpo de la cápsula:

Gelatina

Indigotina, carmón de índigo (E 132)

Amarillo quinoleína (E 104)

Dióxido de titanio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blister Aluminio/aluminio.

Envases de 4, 6, 7, 14, 15, 16, 18, 28, 32 y 60 cápsulas.

Envase clínico de 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

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

TARBIS FARMA, S.L.

Gran Vía Carlos III, 94

08028 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71196

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

Fecha de la primera autorización: 25/10/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2016

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/>