

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol NORMON 100 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de itraconazol.

Excipiente: 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 vulvovaginal,
- Candidiasis orofaríngea,
- Dermatitis causada por microorganismos susceptibles a itraconazol (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) por ejemplo tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum,
- Pitiriasis versicolor,
- Onicomycosis causada por dermatofitos y/o levaduras,
- Tratamiento de histoplasmosis,
- Itraconazol cápsulas está indicado en las siguientes afecciones fúngicas sistemáticas cuando la terapia de primera línea antifúngica sistémica es inapropiada o ha resultado ser ineficaz. Esto puede deberse a una patología subyacente, insensibilidad del patógeno o toxicidad del fármaco,
- Tratamiento de la criptococosis (incluida la meningitis criptocócica). En pacientes inmunodeprimidos que sufren criptococosis y en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central,
- Tratamiento de la aspergilosis y candidiasis,
- Como terapia de mantenimiento en pacientes con SIDA para prevenir una recaída de infección por hongos,

Itraconazol cápsulas también está indicado para prevenir la infección por hongos durante la neutropenia prolongada cuando la terapia estándar se considera inapropiada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La pauta posológica en adultos para cada indicación es la siguiente:

INDICACIONES	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
- Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día	1 día	
- Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días	
- Tinea corporis, tinea cruris	100 mg 1 vez/día ó 200 mg 1 vez/día	15 días ó 7 días ¹	
- Tinea pedis, tinea manuum	100 mg 1 vez/día	30 días	
- Candidiasis orofaríngea	100 mg 1 vez/día	15 días	Aumentar la dosis a 200 mg 1 vez/día durante 15 días en pacientes con SIDA o neutropenia debido a la absorción disminuida en estos grupos
- Onicomicosis (Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos)	200 mg 1 vez/día	3 meses	

Para las infecciones cutáneas, vulvovaginales y orofaríngeas, los efectos clínicos y micológicos óptimos se alcanzan entre 1 y 4 semanas después de la interrupción del tratamiento, y para las infecciones de las uñas, entre 6 y 9 meses después de la interrupción del tratamiento. Esto se debe a que la eliminación de itraconazol de la piel, las uñas y las membranas mucosas es más lenta que la del plasma.

La duración del tratamiento para infecciones fúngicas sistémicas debería ser dictada por la respuesta clínica y micológica a la terapia:

INDICACIONES	DOSIS ¹	DURACIÓN MEDIA	OBSERVACIONES
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2-5 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100-200 mg 1 vez/día	3 semanas-7 meses	

Criptococosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	10 semanas	
Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día	2 meses – 6 meses	Ver sección 4.4.
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	8 meses	
Terapia de mantenimiento en pacientes con SIDA	200 mg 1 vez/día		Ver nota sobre absorción disminuida a continuación
Profilaxis en neutropenia	200 mg 1 vez/día		

¹ Hemos recibido algunas quejas de farmacéuticos del Reino Unido que afirman que q.d. resulta confuso ya que, en una receta, q.d.s. se entiende por cuatro veces al día, y una vez al día debe ser o.d. Por tanto, para evitar una dosificación incorrecta, proponemos cambiar estas abreviaturas. B.i.d. significa dos veces al día.

La duración del tratamiento debe ajustarse en función de la respuesta clínica. 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 indicada la supervisión de los niveles sanguíneos y, si es necesario, un aumento de la dosis de itraconazol a 200 mg dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con motilidad gastrointestinal alterada

Cuando se trata a pacientes con infecciones fúngicas severas o en el caso de profilaxis de infecciones fúngicas en pacientes con motilidad gastrointestinal alterada, los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente y, si resulta posible, se debe considerar la supervisión terapéutica de medicamentos.

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. No se recomienda el uso de itraconazol cápsulas en niños a menos que el balance beneficio/riesgo sea favorable. (ver sección 4.4.).

Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda el uso de itraconazol cápsulas en estos pacientes solo si se determina que el posible beneficio supera los posibles riesgos. En general, se recomienda tener en cuenta la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada de manera que refleje la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico. Ver sección 4.4.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal son limitados. La exposición de itraconazol puede ser menor en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra en esta población de pacientes y se podría considerar el ajuste de la dosis.

Forma de administración

Itraconazol cápsulas debe administrarse por vía oral inmediatamente después de una comida.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un poco de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Itraconazol Normon 100 mg cápsulas duras está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al itraconazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- La administración conjunta de varios sustratos del CYP3A4 está contraindicada con itraconazol cápsulas. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causados por la administración conjunta con itraconazol, puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos hasta el punto de que puede ocurrir una situación potencialmente grave. Por ejemplo, el aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos de estos medicamentos puede conducir a una prolongación del intervalo QT y a taquiarritmias ventriculares, incluida la aparición de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal. En la sección 4.5 se listan ejemplos específicos:
 - 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 casos en los que esté en peligro la vida). 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 antifúngicos del grupo de los azoles. Se debe tener precaución al usar itraconazol en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardíacos

En un estudio con itraconazol administrado por vía 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 relevancia clínica de estos hechos en las formulaciones vía oral.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y 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 antecedentes de ICC 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 enfermedad isquémica o 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 deben 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 inotrópico 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 precaución 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 fallo hepático agudo 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 oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administra en esta población de pacientes. Se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática sean supervisados cuidadosamente al tomar 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 las enzimas hepáticas elevadas o anormales o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, se desaconseja encarecidamente iniciar el tratamiento con itraconazol cápsulas a menos que la situación sea grave o amenace la vida del paciente y los beneficios esperados superen los riesgos. Se recomienda supervisar 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

La absorción del itraconazol contenido en itraconazol cápsulas es menor cuando la acidez gástrica está disminuida. En pacientes con acidez gástrica reducida, ya sea por enfermedad (p. ej., pacientes con aclorhidria) o por medicación concomitante (p. ej., pacientes que toman medicamentos que reducen la acidez gástrica) es recomendable administrar itraconazol cápsulas junto con un refresco de cola (como una bebida de cola normal, no dietética). Se debe controlar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario. Ver sección 4.5.

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. El uso de itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos no está recomendada 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. Se recomienda el uso de itraconazol cápsulas en estos pacientes solo si se determina que el posible beneficio supera los posibles riesgos. En general, se recomienda tener en cuenta la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada de manera que refleje la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia renal

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición al itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando este medicamento se administre en esta población de pacientes y se puede considerar un ajuste de dosis.

Pérdida auditiva

Se ha notificado una pérdida transitoria o permanente de la audición en pacientes en tratamiento con itraconazol. Varias de estas notificaciones incluyen la administración concomitante de quinidina que está contraindicada (ver sección 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 con SIDA

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 cápsulas, se debe suspender el 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.

Resistencia cruzada

En casos de candidiasis sistémica, ante la sospecha de la presencia de cepas 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 emplear itraconazol cápsulas e itraconazol solución oral de manera intercambiable. Esto se debe a que la exposición al medicamento es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis de medicamento.

Potencial de interacción

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otras sustancias 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 (por ejemplo, medicamentos neutralizantes de ácido como el hidróxido de aluminio o supresores de secreción ácida, como los antagonistas del receptor H₂ y los inhibidores de la bomba de protones) deterioran la absorción de itraconazol de itraconazol cápsulas. Se recomienda usar estos medicamentos con precaución cuando se administran conjuntamente con itraconazol cápsulas:

- Se recomienda que itraconazol se administre con una bebida ácida (como una bebida de cola normal, no dietética) tras el tratamiento con medicamentos que reducen la acidez gástrica.
- Se recomienda administrar medicamentos neutralizantes de ácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio) al menos 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de itraconazol cápsulas.
- Después de la coadministración, se recomienda supervisar 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 hidroxiiitraconazol 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: carbamazepina (ver también el apartado *Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol*), fenobarbital, fenitoína.
- Antivirales: efavirenz, nevirapina.
- Plantas medicinales: *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 supervisar 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 del 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 supervisar 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, hidroxiiitraconazol, 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 puede 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 supervisión 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.
- «Usar con precaución»: se recomienda una supervisión estrecha cuando este medicamento se coadministre con itraconazol.

Después de la coadministración, se recomienda que los pacientes sean estrechamente supervisados 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.

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:

<u>Clasificación de medicamentos</u>	<u>Contraindicado</u>	<u>No Recomendado</u>	<u>Usar con precaución</u>
<u>Alfa bloqueantes</u>		<u>Tamsulosina</u>	
<u>Analgésicos</u>	<u>Levacetilmadol (levometadil), metadona</u>	<u>Fentanilo</u>	<u>Alfentanilo, buprenorfina IV y sublingual, oxidodona, sufentanilo</u>
<u>Antiarrítmicos</u>	<u>Disopiramida, dofetilida, dronedarona, quinidina</u>		<u>Digoxina</u>
<u>Antibióticos</u>	<u>Telitoromicina, en sujetos con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave</u>	<u>Rifabutina^a</u>	<u>Telitromicina</u>
<u>Anticoagulantes y</u>	<u>Dabigatran, Ticagrelor</u>	<u>Apixaban,</u>	<u>Cumarinas, cilostazol</u>

<u>medicamentos antiplaquetarios</u>		<u>rivaroxaban</u>	
<u>Anticonvulsivos</u>		<u>carbamazepina^a</u>	
<u>Antidiabéticos</u>			<u>Repaglinida,</u> <u>saxagliptina</u>
<u>Anthelmínticos y antiprotozoarios</u>	<u>Halofantrina</u>		<u>Praziquantel</u>
<u>Antihistamínicos</u>	<u>Astemizol,</u> <u>mizolastina,</u> <u>terfenadina</u>	<u>Ebastina</u>	<u>Bilastina</u>
<u>Medicamentos antimigrañosos</u>	<u>Alcaloides ergot tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)</u>	<u>Eletriptán</u>	
<u>Antineoplásicos</u>	<u>Irinotecan</u>	<u>Axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedina</u>	<u>Bortezomib, busulfan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilona, lapatinib, ponatinib, trimetrexato, alcaloides de la vinca</u>
<u>Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos</u>	<u>Lurasidona, midazolam oral, pimozida, , quetiapina, sertindola, triazolam</u>		<u>Alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona, haloperidol, midazolam IV, perospirona, ramelteon, risperidona</u>
<u>Antivirales</u>		<u>Simeprevir</u>	<u>Maraviroc, indinavir^b, ritonavir^b, saquinavir</u>
<u>Betabloqueantes</u>			<u>nadolol</u>
<u>Bloqueantes del canal de calcio</u>	<u>Bepridilo, felodipino, lercanidipino, nisoldipino</u>		<u>Otras dihidropiridinas, incluido verapamilo</u>
<u>Medicamentos cardiovasculares, misceláneos</u>	<u>Aliskireno, ivabradina, ranolazina</u>	<u>Sildenafil, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar</u>	<u>Bosentán, riociguat</u>
<u>Diuréticos</u>	<u>Eplerenona</u>		
<u>Medicamentos gastrointestinales</u>	<u>Cisaprida, domperidona</u>		<u>Aprepitant</u>
<u>Immunosupresores</u>		<u>Ciclesonida, everolimus, temsirolimus</u>	<u>Budesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, rapamicina (también conocida como sirolimus), tacrolimus</u>
<u>Medicamentos reguladores de lípidos</u>	<u>Atorvastatina, lovastatina,</u>		

	<u>simvastatina</u>		
<u>Medicamentos respiratorios</u>		<u>Salmeterol</u>	
<u>ISRSs, Tricíclicos y antidepresivos relacionados</u>			<u>Reboxetina</u>
<u>Medicamentos urológicos</u>	<u>Darifenacina, fesoterodina, en sujetos con insuficiencia renal de moderada a grave, o insuficiencia hepática de moderada a grave, solifenacina, en sujetos con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave</u>		<u>Fesoterodina, imidafenacina, oxibutinina, sildenafilo, para el tratamiento de la disfunción eréctil, solifenacina, tadalafilo, tolterodina</u>
<u>Otras</u>	<u>Colchicina, en pacientes con insuficiencia renal o hepática</u>	<u>Colchicina, conivaptán</u>	<u>Alitretinoína (formulación oral), cinacalcet, mozavaptan, tolvaptan</u>

^a Ver también *Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol*

^B 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, y se deben supervisar 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 interacción se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

LACTANCIA

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Itraconazol NORMON 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. Se debe tener en cuenta cuando se conducen vehículos y se maneja maquinaria, la posibilidad de que en algunos casos aparezcan 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 itraconazol cápsulas convencional 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 (incluidos casos de insuficiencia hepática aguda muy grave) y reacciones cutáneas graves. Ver relación tabulada de reacciones adversas para las frecuencias y para otras RAM observadas. Ver sección 4.4 para información adicional acerca de otros efectos graves.

Relación tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se han notificado en ensayos clínicos abiertos y doble ciego con itraconazol cápsulas convencional 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 según la clasificación de órganos del sistema. En cada clase de órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan por incidencia, utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); Raros ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$); Muy raros ($< 1/10000$), 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 del sistema linfático	
<i>Raras</i>	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad*
<i>Raras</i>	Reacciones anafilácticas, Edema angioneurótico, Enfermedad del suero,
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Raras</i>	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Raras</i>	Parestesia, Hipoestesia, Disgeusia
Trastornos oculares	
<i>Raras</i>	Trastornos visuales (incluidas 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>	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, flatulencia
<i>Raras</i>	Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares	
<i>Poco frecuentes</i>	Función hepática anormal
<i>Raras</i>	Hepatotoxicidad grave (incluidos casos de insuficiencia hepática muy grave)*, Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes</i>	Urticaria, Erupción , Prurito
<i>Raras</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda , eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, alopecia, fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	
<i>Raras</i>	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y la mama	
<i>Poco frecuente</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 reacciones adversas seleccionadas

A continuación, se listan las reacciones adversas asociadas a itraconazol notificadas en los ensayos clínicos de itraconazol en solución oral y en solución intravenosa, 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 del 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

Trastornos de sistema nervioso: Neuropatía periférica (ver sección 4.4), Mareo, Somnolencia, Temblor

Trastornos cardíacos: Insuficiencia cardíaca, Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipertensión, Hipotensión

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

Trastornos gastrointestinales: Molestias gastrointestinales

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática (ver sección 4.4) Hepatitis, Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción eritematosa, 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 las cápsulas de itraconazol se evaluó en 165 pacientes pediátricos de 1 a 17 años que participaron en 14 ensayos clínicos (4 ensayos doble ciego controlados con placebo; 9 ensayos abiertos y 1 ensayo tuvo una fase abierta seguida de un 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.

Según los datos de seguridad agrupados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) comúnmente notificadas 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 RAM en pacientes pediátricos es similar a la observada en sujetos 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

Síntomas y signos

En general, los acontecimientos adversos notificados con sobredosis han sido consistentes con los notificados para el uso de itraconazol. (Ver sección 4.8)

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben emplear medidas de apoyo. Si se considera apropiado se puede administrar carbón activado. El itraconazol no puede eliminarse mediante hemodiálisis. No se dispone de 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 $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$, dependiente de la dosis 0,25-0,5 mg/ml y resistente ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$. No se han establecido puntos de corte interpretativos para los hongos filamentosos.

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 del 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 $\text{MIC}_{90} < 1$ mg itraconazol/l. No hay correlación entre sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

Especies comúnmente sensibles
<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> (formerly <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffeii</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Especies para las cuales adquirir resistencia 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

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de la administración oral. Como resultado de su farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en plasma durante la dosificación múltiple. Las concentraciones en estado estacionario generalmente se alcanzan en 15 días, aproximadamente, con valores de $C_{máx}$ 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 dos

veces al día, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de itraconazol generalmente varía de 16 a 28 horas después de una dosis única, y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas. 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. El aclaramiento plasmático total medio de itraconazol después de la administración intravenosa es de 278 ml/min. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable

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.

La absorción de itraconazol cápsulas se reduce en sujetos con acidez gástrica reducida, como los sujetos que toman medicamentos conocidos como supresores de la secreción de ácido gástrico (p. ej., antagonistas del receptor H₂, inhibidores de la bomba de protones) o sujetos con aclorhidria causada por ciertas enfermedades (ver sección 4.4 y sección 4.5) La absorción de itraconazol en ayunas en estos sujetos aumenta cuando itraconazol cápsulas se administra con una bebida ácida (como una bebida de cola normal, no dietética). Cuando itraconazol cápsulas se administró como una dosis única de 200 mg en ayunas con una bebida de cola normal, no dietética, después del pretratamiento con ranitidina, un antagonista del receptor H₂, la absorción de itraconazol fue comparable a la observada cuando itraconazol cápsulas se administró como tratamiento único. (Ver sección 4.5)

La exposición a itraconazol es menor con la formulación de la cápsula que con la solución oral cuando se administra la misma dosis de medicamento. (Ver sección 4.4)

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 hidroximetabolito). 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, y la absorción en los tejidos queratinosos, en particular en la piel, es hasta cuatro veces mayor que en plasma. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho más bajas que en el plasma, pero se ha demostrado su eficacia contra las infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación

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

Eliminación

Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina (35%) y en las heces (54%) en un plazo de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el metabolito activo hidroxil-itraconazol representan menos del 1% de una dosis intravenosa. En base a una dosis radiomarcada oral, la excreción fecal del fármaco sin cambios varía entre el 3 y el 18% de la dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado. 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. 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.

Sin embargo, la exposición general al itraconazol, basado en el AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos 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 realizó un estudio farmacocinético con una dosis única de 200 mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: n = 7; hemodiálisis: n = 7; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: n = 5). En sujetos urémicos con un aclaramiento medio de creatinina de 13 ml/min. \times 1,73 m², la exposición, basada en AUC, se redujo ligeramente en comparación con los parámetros normales de la población. Este estudio no demostró ningún efecto significativo de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal ambulatoria continua sobre la farmacocinética de itraconazol (T_{máx}, C_{máx} y AUC_{0-8h}). Los perfiles de concentración plasmática versus tiempo mostraron una amplia variación entre sujetos en los tres grupos.

Después de una dosis intravenosa única, la vida media terminal media de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (definida en este estudio como CrCl 50-79 ml/min), moderada (definida en este estudio como CrCl 20-49 ml/min), y grave (definida en este estudio como CrCl <20 ml/min) fue similar a la de sujetos sanos (rango de medias 42-49 horas frente a 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos, respectivamente). La exposición general al itraconazol, basada en el AUC, disminuyó en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave en aproximadamente un 30 % y un 40 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal durante el uso a largo plazo de itraconazol. La diálisis no tiene ningún efecto sobre la semivida o el aclaramiento de itraconazol o hidroxil-itraconazol. (Ver también la sección 4.2. Posología y forma de administración, y la sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados sobre el uso de itraconazol en la población pediátrica. Los estudios farmacocinéticos clínicos en niños y adolescentes de entre 5 meses y 17 años se realizaron con itraconazol cápsulas, solución oral o formulación intravenosa. Las dosis individuales con la formulación de la cápsula y la solución oral variaron de 1,5 a 12,5 mg/kg/día, administradas una vez al día o dos veces al día. La formulación intravenosa se administró como una infusión única de 2,5 mg/kg, o como una infusión de 2,5 mg/kg administrada una vez al día o dos veces al día. Para la misma dosis diaria, la dosificación diaria dos veces en comparación con la dosificación diaria única produjo concentraciones máximas y mínimas comparables a la dosificación diaria única en adultos. No se observó una dependencia significativa de la edad para el AUC de itraconazol y el aclaramiento corporal total, mientras que sí se observaron asociaciones débiles entre la edad y el volumen de distribución de itraconazol, la $C_{\text{máx}}$ y la tasa de eliminación terminal. El aclaramiento aparente de itraconazol y el volumen de distribución parecían estar relacionados con el peso.

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

Índigo carmín (E 132)

Amarillo quinoleína (E 104)

Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

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

Blisters Aluminio/Aluminio de 4, 6, 7, 14, 15, 16, 18, 28, 30, 32 y 60 cápsulas. Envases de 100 cápsulas para hospital.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71234

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

Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020