

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol Altan 10 mg/ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Itraconazol Altan concentrado contiene 10 mg de itraconazol.

Una ampolla con 25 ml contiene 250 mg de itraconazol (sal de trihidrocloruro de itraconazol formada *in situ*). Cada ml de la solución mezclada contiene 3,33 mg de itraconazol. Una única dosis de 200 mg de itraconazol corresponde a 60 ml de la solución mezclada.

Una bolsa de Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección de 50 ml contiene 177 mg de sodio (7.7 mmol).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Itraconazol Altan 10 mg/ml concentrado y disolvente para solución para perfusión (Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección) se presenta en un envase que contiene:

- a) 25 ml de Itraconazol Altan 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, una solución incolora que se presenta en una ampolla de vidrio.
- b) 50 ml de Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección, una solución incolora que se presenta en una bolsa de plástico de polipropileno.
- c) Vía de extensión con una válvula de cierre de 2 vías y un filtro en línea

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Itraconazol Altan está indicado para el tratamiento de la histoplasmosis. Itraconazol Altan está indicado en las siguientes infecciones fúngicas sistémicas cuando el tratamiento antifúngico sistémico de primera elección no resulta adecuado o no ha demostrado ser eficaz. (Esto puede ser debido a la existencia de una patología subyacente, resistencia del patógeno o toxicidad del fármaco). Tratamiento de la aspergilosis, candidiasis y criptococosis (incluyendo la meningitis criptocócica): en los pacientes inmunodeprimidos con criptococosis y en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central. Se deberán tener en cuenta las normativas nacionales y/o locales sobre la correcta utilización de los agentes antifúngicos.

4.2. Posología y forma de administración

En los dos primeros días se administra una dosis de carga de Itraconazol Altan dos veces al día, seguida de una administración diaria.

Días 1 y 2 del tratamiento: perfusión durante 1 hora de 200 mg (60 ml de solución reconstituida) de Itraconazol Altan dos veces al día (ver sección 6.6).

Del día 3 en adelante: perfusión durante 1 hora de 200 mg (60 ml de solución reconstituida) de Itraconazol Altan cada día. No se ha establecido la seguridad para períodos superiores a los 14 días.

Uso en niños

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol Altan en pediatría son limitados, por lo que no se recomienda su uso en niños a menos que el posible beneficio supere los posibles riesgos (ver sección 4.4).

Uso en población de edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol Altan en población de edad avanzada son limitados, por lo que se recomienda su uso en estos pacientes sólo si el balance beneficio/riesgo es favorable (ver sección 4.4).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso intravenoso de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal son limitados. La hidroxipropil- β -ciclodextrina, un componente necesario de la formulación de Itraconazol Altan, se elimina a través de filtración glomerular. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal grave definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min la utilización de Itraconazol Altan está contraindicada (ver sección 4.3).

En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, Itraconazol Altan debe ser utilizado con precaución. Los niveles de creatinina sérica deben ser estrechamente controlados y, si se sospecha toxicidad renal, se deberá considerar el cambio a la formulación oral en cápsulas (ver secciones 4.4 y 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles sobre el uso intravenoso de itraconazol en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Itraconazol Altan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a itraconazol o a alguno de sus excipientes.

Itraconazol Altan no puede ser utilizado cuando la administración de la solución inyectable de cloruro de sodio esté contraindicada.

El excipiente hidroxipropil- β -ciclodextrina, se elimina por filtración glomerular. Por lo tanto, Itraconazol Altan está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.4. y 5.2). creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.4. y 5.2).

Está contraindicada la coadministración de Itraconazol Altan con los siguientes fármacos (ver sección 4.5):

- Fármacos metabolizados por el CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, por ejemplo: terfenadina, astemizol, bepridilo, mizolastina, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), quinidina, sertindol o pimozida, ya que dicha coadministración puede producir un aumento en los niveles plasmáticos de estos fármacos, lo que puede dar lugar a una prolongación del QTc y en raras ocasiones *torsades de pointes*.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como simvastatina, lovastatina y atorvastatina.
- Triazolam y midazolam oral.
- Los alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptan.
- Nisoldipino.

Sólo se debe administrar Itraconazol Altan durante el embarazo para indicaciones que no pongan en peligro la vida del paciente (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad cruzada

No hay información referente a la hipersensibilidad cruzada entre el itraconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. Se debe tener precaución al prescribir Itraconazol Altan a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardíacos

En un estudio con voluntarios sanos con Itraconazol Altan se observó disminución transitoria asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda que remitió antes de la siguiente perfusión. No fue realizada una investigación similar en la población diana.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y Itraconazol Altan se ha asociado con insuficiencia cardíaca congestiva. Las comunicaciones 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 Altan no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere claramente el riesgo.

Los médicos deberían revisar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la terapia con Itraconazol Altan en pacientes con factores de riesgo conocidos de insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardíacos tales como enfermedad isquémica y patología válvula; enfermedad pulmonar significativa, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros procesos edematosos. Estos pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva. Debe interrumpirse la administración de Itraconazol Altan si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento.

Se debe de tener cuidado cuando se administren conjuntamente itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio (ver sección 4.5).

Efectos hepáticos

Con el uso de Itraconazol Altan han aparecido muy raramente casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda muy grave. Algunos de estos casos incluyeron pacientes sin enfermedad hepática previa. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con Itraconazol Altan debería considerarse 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 hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática. La mayor parte de los casos de hepatotoxicidad grave se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento para indicaciones sistémicas, tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. 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 pacientes con alteración de la función hepática se deberán controlar cuidadosamente las enzimas hepáticas mientras se toma itraconazol.

Uso en niños

Ya que no se dispone de datos clínicos sobre el uso de Itraconazol Altan en pacientes pediátricos, Itraconazol Altan no debe ser utilizado en niños, a menos que los beneficios potenciales superen a los riesgos.

Uso en población de edad avanzada

Ya que los datos clínicos sobre la utilización de Itraconazol Altan en pacientes de edad avanzada son limitados, se recomienda el uso de Itraconazol Altan en estos pacientes sólo si el beneficio potencial supera los posibles riesgos

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios con itraconazol intravenoso en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos disponibles sobre el uso intravenoso de itraconazol en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes (ver sección 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

La hidroxipropil-b-ciclodextrina administrada intravenosamente se elimina por filtración glomerular. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min Itraconazol Altan está contraindicado (ver secciones 4.3 y 5.2).

Itraconazol Altan debe ser administrado con precaución en pacientes con menor grado de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, los niveles de creatinina sérica deben ser estrechamente controlados y, si hay sospecha de toxicidad renal, se deberá considerar el cambio a la formulación en cápsulas orales (ver sección 4.4).

Pérdida auditiva

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

Neuropatía

En caso de neuropatía que pudiera ser imputable a Itraconazol Altan, se deberá interrumpir el tratamiento.

Resistencia cruzada

En casos de candidiasis sistémica, ante la sospecha de la existencia de cepas de especies de *Cándida* 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 Altan tiene el potencial de producir interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. (Ver sección 4.5)

No se debe usar itraconazol hasta 2 semanas después de la suspensión del tratamiento con agentes inductores del CYP3A4 (rifampicina, rifabutin, 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 en el tratamiento.

Este medicamento contiene 7,7 mmol (177 mg) de sodio por cada 50 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que afectan al metabolismo del 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 enzimáticos del CYP3A4. No se recomienda la combinación de itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos, ya que la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxitraconazol disminuyó de una manera tan amplia en estos estudios que la eficacia podría reducirse considerablemente. No se dispone de datos de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como carbamacepina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan) fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.

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

Efecto del itraconazol en el metabolismo de otros fármacos

El itraconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por la familia del citocromo 3A. Esto puede incrementar y/o prolongar sus efectos, incluyendo los secundarios. Cuando se utiliza medicación concomitante, se deberá consultar la Ficha Técnica correspondiente para informarse sobre la vía de metabolización de los mismos. Tras interrumpir el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen gradualmente en función de la dosis y la duración del tratamiento (ver sección 5.2.).

Esto se debe tener en cuenta cuando se evalúe el efecto inhibitorio del itraconazol sobre otros fármacos administrados simultáneamente.

Fármacos que están contraindicados con itraconazol

- Terfenadina, astemizol, bepridilo, mizolastina, levacetilmetadol (levometadil), cisaprida, dofetilida, quinidina, sertindol o pimozida, ya que dicha coadministración puede producir un aumento en los niveles plasmáticos de estos fármacos, lo que puede dar lugar a una prolongación del QTc y en raras ocasiones torsades de pointes (ver sección 4.3).
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4 tales como simvastatina, lovastatina y atorvastatina.
- Triazolam y midazolam oral.
- Los alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptan
- Nisoldipino

Se debe tener precaución cuando se administren itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio conjuntamente debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas debidas a la enzima metabolizadora del fármaco CYP3A4, los bloqueadores de los canales del calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los de itraconazol.

Los siguientes fármacos deberán utilizarse con precaución y se deberán controlar sus concentraciones plasmáticas, acción o efectos secundarios. Sus dosis, si se administran simultáneamente con el itraconazol, se deberán reducir si fuera necesario:

- Anticoagulantes orales.
- Antirretrovirales inhibidores de la proteasa como ritonavir, indinavir, saquinavir.
- Ciertos agentes antineoplásicos, como los alcaloides de la vinca, el busulfán, el docetaxel o el trimetrexato.
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 como las dihidropiridinas y el verapamilo.

- Ciertos inhibidores de la HMG_CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4, como la cerivastatina (ver también los fármacos que están contraindicados con itraconazol).
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus).
- Determinados glucocorticoides, como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona;
- Digoxina (vía la inhibición de la glicoproteína-P).
- Otros: Carbamazepina, cilostazol, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, disopiramida, ebastina, fentanilo, halofantrina, repaglinida y reboxetina. No está todavía establecida la importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de estos cambios durante la administración concomitante con itraconazol.

No se ha observado interacción del itraconazol con la zidovudina (AZT) y la fluvastatina.

No se han observado efectos inductores del itraconazol en el metabolismo del etinilestradiol y la noretisterona.

Efectos sobre la unión a proteínas:

Los estudios *in vitro* han demostrado que no existen interacciones con la unión a proteínas plasmáticas entre itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfametazina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Itraconazol Altan no se debe usar durante el embarazo excepto en casos en los que peligre la vida de la paciente y cuando los posibles beneficios justifiquen los daños potenciales al feto (ver sección 4.3)

En estudios en animales, itraconazol muestra toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a Itraconazol Altan 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 expuestos a ningún teratógeno conocido.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil que utilicen Itraconazol Altan deberán adoptar medidas anticonceptivas. Las medidas anticonceptivas efectivas deberán continuar hasta el siguiente periodo menstrual después del final de la terapia con Itraconazol Altan.

Lactancia

Una pequeña cantidad de itraconazol es excretada en la leche materna por lo que no debe ser administrado en madres que amamantan. Se deberá interrumpir la lactancia antes de tomar itraconazol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos comunicados con más frecuencia en ensayos clínicos con itraconazol intravenoso fueron de origen gastrointestinal, metabólico y nutricional, y hepato-biliar.

La tabla a continuación muestra las reacciones adversas al fármaco clasificadas por órgano y sistema. En la clasificación por órgano y sistema, las reacciones adversas se agruparon según la frecuencia, utilizando el siguiente criterio:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raro ($< 1/10.000$); Desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas	
Trastornos de la sangre y de sistema linfático	
Desconocidos	Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Desconocidos	Enfermedad del suero, Edema angioneurótico, Reacción
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipopotasemia
Poco frecuentes	Hiper glucemia
Desconocidos	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, Mareos
Poco frecuentes	Hipoestusias
Desconocidos	Neuropatía periférica*, Parestias
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Trastornos visuales, incluyendo Visión
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Pérdida auditiva permanente o transitoria*.
Desconocidos	Acúfenos
Trastornos cardíacos	
Desconocidos	Insuficiencia cardíaca congestiva*,
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea
Poco frecuentes	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	

Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Dolor abdominal, Vómitos, Diarrea,
Poco frecuentes	Disgeusia
Desconocidos	Pancreatitis, Dispepsia
Trastornos hepato-biliares	
Frecuentes	Hepatitis, Ictericia, Hiperbilirrubinemia, Incremento de las
Desconocidos	Hepatotoxicidad*, Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, Prurito
Desconocidos	Necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Mialgia
Desconocidos	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Desconocidos	Polaquiuria, Incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Desconocidos	Trastornos menstruales, Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema, 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: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, se deben aplicar medidas de soporte. El itraconazol no se puede eliminar por hemodiálisis. No se conoce ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Modo de acción:

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

Relación PK/PD:

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

Mecanismo de resistencia:

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

- La sobre-expresión de ERG11, que codifica 14-alfa-desmetilasa (la enzima objetivo)
- Mutaciones concretas de ERG11 que da lugar a una disminución de la afinidad de la 14-alfadesmetilasa por el itraconazol.
- La sobre-expresión 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 solo han sido establecidos para las especies de *Candida* en infecciones micóticas superficiales. Los puntos de corte CLSI son: sensible s 0,125 mg/L y resistente r 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. No hay correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

Especies comúnmente sensibles

- *Aspergillus spp*²
- *Blastomyces dermatitidis*¹
- *Candida albicans*
- *Candida parapsilosis*
- *Cladosporium spp.*
- *Coccidioides immitis*¹
- *Cryptococcus neoformans*
- *Epidermophyton floccosum*

- *Fonsecaea spp*¹
- *Geotrichum spp.*
- *Histoplasma spp.*
- *Malassezia (anteriormente Pityrosporum) spp.*
- *Microsporum spp.*
- *Paracoccidioides brasiliensis*¹
- *Penicillium marneffe*¹
- *Pseudallescheria boydii*
- *Sporothrix schenckii*
- *Trichophyton spp.*
- *Trichosporon spp.*

Especies para los que la resistencia adquirida puede ser un problema

- *Candida glabrata*³
- *Candida krusei*
- *Candida tropicalis*³

Organismos intrínsecamente resistentes

- *Absidia spp.*
- *Fusarium spp.*
- *Mucor spp.*
- *Rhizomucor spp.*
- *Rhizopus spp.*
- *Scedosporium proliferans*
- *Scopulariopsis spp.*

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

² Se han notificado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes al itraconazol.

³ Sensibilidad intermedia natural

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

Se ha investigado la farmacocinética de itraconazol administrado intravenosamente en sujetos sanos y pacientes después de administración única y múltiple y en poblaciones especiales tras dosis únicas.

Los picos de concentraciones plasmáticas de itraconazol se alcanzaron al final de la perfusión intravenosa, declinando a continuación. Los picos de concentraciones plasmáticas de hidroxitraconazol (ver Biotransformación a continuación) son alcanzados en las tres horas desde el comienzo de la perfusión de una hora, declinando posteriormente.

Cada 200 mg de la dosis intravenosa de itraconazol contiene 8 g de hidroxipropil-β ciclodextrina que aumenta la solubilidad del itraconazol. Sus perfiles farmacocinéticos están descritos a continuación. (Ver Itraconazol; Poblaciones especiales – Insuficiencia renal, Hidroxipropil-β-ciclodextrina.)

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, la captación por tejidos queratínicos, especialmente la piel, es hasta cuatro veces mayor que en el plasma. Los cocientes de cerebro a plasma fueron de alrededor de 1 medidos en los perros beagle.

Biotransformación

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Uno de los principales metabolitos es el hidrox-iitraconazol, que tiene una actividad antifúngica *in vitro* comparable a la de itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidrox-i-metabolito son alrededor del doble de las de itraconazol.

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

Eliminación

El aclaramiento plasmático total de itraconazol tras la administración intravenosa se encuentra en un promedio de 381 ml/min. 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 de itraconazol y de su metabolito activo, hidrox-iitraconazol representa menos del 1% de la dosis intravenosa. Basándonos en la dosis oral, la excreción fecal del fármaco inalterado fluctúa del 3 al 18 % de la dosis. Itraconazol es excretado principalmente como metabolito inactivo en orina (35%) y en heces (54%) en una semana tras la administración oral.

Linealidad/no-linealidad

Como consecuencia de su farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en el plasma durante dosis múltiples. En un estudio farmacocinético a dosis múltiples, se administró itraconazol en una perfusión de 1 hora de 200 mg de itraconazol dos veces al día en los días 1 y 2 del tratamiento, seguido de una perfusión de 1 hora de 200 mg una vez al día los días del 3 al 7 del tratamiento. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan después de la cuarta dosis de itraconazol intravenoso y de la séptima dosis de hidrox-iitraconazol.

Los valores medios de C_{\max} y C_{\min} después de 4 dosis de 200 mg de itraconazol intravenoso en voluntarios sanos fueron 3055 ng/ml y 687 ng/ml, respectivamente, mientras que los valores medios de hidrox-iitraconazol en los mismos puntos de muestreo fueron de 1058 ng/ml y 1263 ng/ml, respectivamente. El aclaramiento medio total en plasma de itraconazol siguiendo la administración intravenosa es de 278 ml/min. La vida media de eliminación es de aproximadamente 32,5 horas tras dosis repetidas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios con itraconazol intravenoso en pacientes con 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 seis 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. La media de la C_{\max} de itraconazol se redujo significativamente (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.

Insuficiencia renal

Una fracción pequeña (< 1%) de la dosis intravenosa de itraconazol fue excretada inalterada en orina. Tras una única dosis intravenosa, la semivida terminal media de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 50-79 ml/min), moderada (CrCl 20-49 ml/min), y grave (CrCl <20 ml/min) fue similar que en voluntarios sanos, (rangos de medias de 42-49 horas vs 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y en voluntarios sanos, respectivamente). La exposición global a itraconazol, basada en el AUC, fue disminuyendo en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave en aproximadamente 30% y 40%

respectivamente, comparado con sujetos con función renal normal. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal durante el uso prolongado de itraconazol. La diálisis no tiene efecto en la vida-media o el aclaramiento de itraconazol o hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Hidroxipropil-β-ciclodextrina

En pacientes con una función renal normal, el perfil farmacocinético de hidroxipropil-β-ciclodextrina, un componente de la formulación intravenosa de Itraconazol Altan, tiene una vida media corta de 1 a 2 horas, y ha demostrado no acumularse tras dosis diarias sucesivas. En voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia renal leve a grave, la mayoría de los 8 gramos de hidroxipropil-β-ciclodextrina es eliminada en orina.

Siguiendo una única administración intravenosa de 200 mg de itraconazol, se redujo el aclaramiento de hidroxipropil-β-ciclodextrina en pacientes con insuficiencia renal, resultando en una exposición superior de hidroxipropil-β-ciclodextrina. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, los valores de vida media fueron aumentando por encima de los valores normales en aproximadamente dos, cuatro, y seis veces respectivamente. En estos pacientes, las perfusiones sucesivas pueden dar lugar a una acumulación de hidroxipropil-β-ciclodextrina hasta que se alcanza el estado de equilibrio. La hidroxipropil-β-ciclodextrina es eliminada mediante hemodiálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Datos preclínicos de itraconazol revelaron que no había indicios de toxicidad genética, carcinogénesis primaria o alteración de la fertilidad. A dosis altas, se observaron efectos en la corteza adrenal, hígado y en el sistema mononuclear fagocítico pero que parecen tener poca relevancia en la utilización clínica propuesta. Se ha observado que itraconazol provoca un aumento dosis dependiente de la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a dosis altas. En cachorros de perro se observó una densidad mineral ósea global menor tras la administración crónica de itraconazol y en ratas se observó una 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

Hidroxipropil-β-ciclodextrina
Propilenglicol
Ácido clorhídrico concentrado
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección :

Cloruro de sodio, agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Cuando Itraconazol Altan se diluye en otra solución que no sea la suministrada de 50 ml de solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9%, existe la posibilidad de que el itraconazol precipite.

6.3. Periodo de validez

Itraconazol Altan:
Período de validez envasado: 18 meses

Solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9%:
18 meses

Solución mezclada:
24 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Itraconazol Altan :

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original.

Cloruro de sodio al 0,9% inyectable:

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Solución mezclada:

Proteger de la luz natural directa.

Se ha demostrado la estabilidad física y química del producto una vez diluido durante un máximo de 24h conservado entre 2 y 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, se recomienda la utilización inmediata del producto una vez reconstituido, en caso contrario, las condiciones de almacenamiento y su duración son responsabilidad del usuario.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Itraconazol Altan

Ampolla de vidrio incoloro, siliconizado de tipo I de 25 ml con 25 ml conteniendo 250 mg de itraconazol.

Cloruro de sodio al 0,9%:

Bolsa de 50 ml, para perfusión, fabricada con polipropileno flexible, provista de un puerto flexible de entrada y uno de salida, que alberga un volumen de entre 52 y 56 ml de la solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

Vía de extensión:

Tubo de PVC con una válvula de cierre de dos vías y un filtro en línea.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El itraconazol puede precipitar cuando se diluyen 25 ml de concentrado de Itraconazol Altan en soluciones que no sean los 50 ml de la solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección. Toda la cantidad de 25 ml de concentrado de Itraconazol Altan contenida en la ampolla debe ser diluida en la bolsa de cloruro de sodio para perfusión, la cual está indicada solamente para uso exclusivo en combinación con el concentrado de Itraconazol Altan. Sólo deben usarse los componentes del envase de ventas unitarias (por ejemplo, bolsa salina, una vía de extensión con una válvula de cierre de 2 vías y un filtro en línea de 0,2 µm y ampolla de Itraconazol Altan). Itraconazol Altan no debe ser administrado conjuntamente con otros fármacos o fluidos. (Ver sección 6.2).

Antes de comenzar con el proceso de mezclado, el Itraconazol Altan concentrado y el disolvente (Cloruro de sodio) deben ser inspeccionadas visualmente. Sólo deberán ser utilizadas las soluciones transparentes sin partículas extrañas para la preparación de la mezcla.

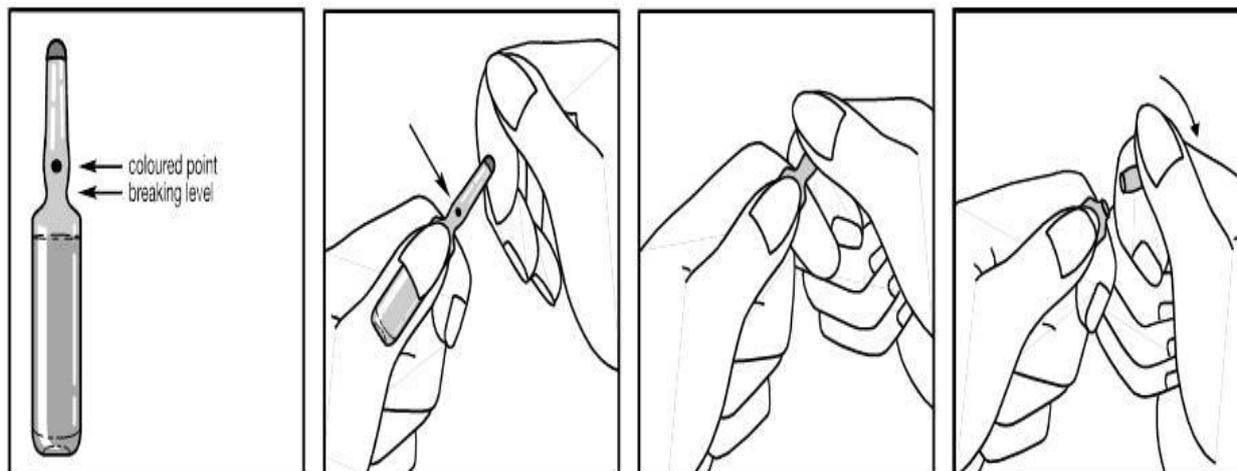
El contenido completo de Itraconazol Altan concentrado debe ser inyectado en la bolsa de Cloruro de Sodio en un único movimiento de forma lenta (hasta 60 segundos). Durante el proceso de mezcla puede aparecer opalescencia, pero desaparecerá tras un ligero mezclado. Una vez realizada la inspección visual de la bolsa tras el mezclado y antes de la administración, se pueden observar agregados intrínsecos del producto. Estos

agregados no afectan a la calidad del producto. La vía de extensión específica con una válvula de cierre de 2 vías y un filtro en línea de 0,2 µm, se debe utilizar para evitar que los agregados alcancen la circulación del receptor.

Itraconazol Altan se debe administrar según las instrucciones siguientes:

Apertura de la ampolla:

Romper la ampolla como se muestra a continuación:



Apertura de la bolsa de cloruro de sodio

Rasgar la envoltura externa por la muesca y sacar la bolsa de perfusión.

Procedimiento de lavado antes de la perfusión

Antes de la perfusión, el catéter debe lavarse para evitar problemas de compatibilidad entre las cantidades residuales de otros medicamentos e itraconazol.

- Llenar la vía de extensión que se proporciona con el kit que contiene el filtro en línea de 0,2 µm junto con la solución de cloruro de sodio al 0,9% y conectar directamente al catéter intravenoso permanente.
- Lavar la vía de extensión que se proporciona con el kit y el catéter intravenoso permanente con la solución estéril de cloruro de sodio.

Mezcla de Itraconazol Altan concentrado y el cloruro de sodio al 0,9 % para inyección:

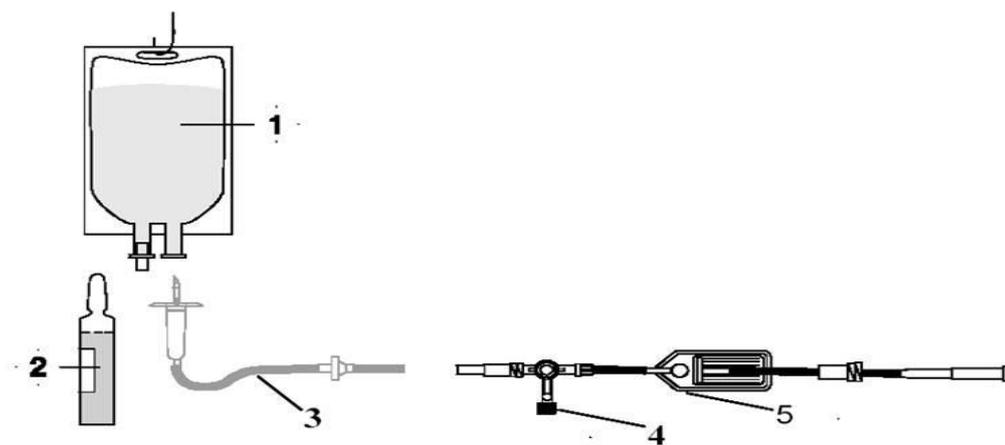
- Cada componente se debe encontrar a temperatura ambiente.
- Mezclar solamente en la bolsa para perfusión facilitada. Utilizando una técnica aséptica, retirar todo el concentrado de la ampolla con una aguja de longitud adecuada (no incluida en el kit), posteriormente, añadir el concentrado de Itraconazol Altan a la bolsa de perfusión mediante la punción del puerto.
- Añadir el volumen completo (25 ml) del concentrado de Itraconazol Altan a la bolsa en un único acto de forma lenta (hasta 60 segundos). Durante el proceso de mezcla, puede aparecer alguna opalescencia. Este es un fenómeno normal del producto y desaparecerá después de que todo el contenido de los 25 ml de Itraconazol Altan se haya diluido en la bolsa de perfusión de Cloruro de Sodio y tras una suave mezcla. Retirar la aguja después de haber inyectado el concentrado de Itraconazol Altan en la bolsa.
- Mezclar suavemente el contenido de la bolsa una vez el Itraconazol Altan concentrado se haya introducido completamente. La mezcla se tornará transparente aunque pueden observarse agregados intrínsecos del producto (descritos como partículas con apariencia fibrosa o escamosa, no cristalinas, blancas). Estos agregados no afectan a la calidad del producto.

Perfusión:

- La solución mezclada es sólo de un único uso. No se debe de administrar si la solución es de un color blanco lechoso que no desaparece tras un mezclado suave, o contiene partículas extrañas, o si la bolsa para perfusión está dañada.
- La bolsa de perfusión debe contener 25 ml de concentrado de Itraconazol Altan y 50 ml de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección.
- Nota: No se incluye con el kit una vía de perfusión con una cámara de goteo. Cerrar el dispositivo de control de flujo (llave rotatoria) de la vía de perfusión. Eliminar la parte rompible del puerto externo. Utilizar una técnica aséptica, presionar el pasador de la vía de perfusión del puerto flexible de la bolsa de perfusión.
- Soltar suavemente el dispositivo de control de flujo y llenar la cámara de goteo hasta la mitad apretándolo (bombeándolo).
- Abrir el dispositivo de control de flujo hasta que se haya expulsado todo el aire de la vía de perfusión.
- Conectar el tubo de perfusión a la válvula de cierre de dos vías del tubo de extensión.
- La perfusión de Itraconazol Altan ya está preparada para su perfusión intravenosa al paciente.
- Ajustar la velocidad de perfusión a 1 ml/min (aproximadamente 25 gotas/min) mediante un dispositivo de control de flujo (p.ej. llave rotatoria o bomba de perfusión).
- Administrar 60 ml de la solución al paciente durante una hora aproximadamente.
- Parar la perfusión cuando se hayan administrado 60 ml.
- Tener en cuenta que se han administrado 200 mg de itraconazol.
- Lavar la vía siguiendo el procedimiento de lavado descrito a continuación.

Procedimiento de lavado tras la perfusión

- Tras la perfusión se debe realizar un procedimiento completo de lavado para limpiar el catéter. Esto se realiza para evitar problemas de compatibilidad entre las cantidades residuales de itraconazol y de otros fármacos que pudieran administrarse posteriormente a través del mismo catéter.
- Lavar la vía de extensión y el catéter con 15-20 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% hasta el nivel de la válvula de cierre de dos vías, justo antes del filtro en línea de 0,2 µm.
- Realizar el lavado en un ciclo continuo de 30 segundos a 15 minutos.
- Después del lavado, desconectar y desechar la bolsa, el tubo de perfusión y la vía de extensión.
- No reesterilizar ni reutilizar el kit de perfusión de Itraconazol Altan.
- Para evitar la precipitación únicamente será administrada otra medicación a través del catéter tras el lavado.
- Si se utilizara un catéter multilumen, no se deberá administrar otra medicación hasta que se haya completado la perfusión de Itraconazol Altan y el catéter haya sido lavado.



1. Bolsa de perfusión de cloruro de sodio.
2. Ampolla de Itraconazol Altan.
3. Vía de perfusión con cámara de goteo (no se incluye)
- 4 & 5. Vía de extensión con válvula de cierre de dos vías y filtro en línea.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide, 6. Portal 2. 1ª planta. Oficina F
Edificio Prisma
28230 Las Rozas. Madrid
ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO