

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol TecniGen 100 mg cápsulas duras EFG

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de itraconazol.

##### Excipiente(s) con efecto conocido :

Sacarosa . . . . .224,31 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

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

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Tratamientos de corta duración:

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

Tratamientos de larga duración:

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

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

## 4.2. Posología y forma de administración

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

Las cápsulas deben tragarse enteras.

Indicaciones ginecológicas		
Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento
•Candidiasis vulvovaginal	200mg 2 veces/día ó 200mg 1 vez/día	1 día ó 3 días

Indicaciones dermatológicas/mucosas/ofthalmológicas		
Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento
• Pitiriasis versicolor	200mg 1 vez/día	7 días
• Dermatofitosis	200mg 1 vez/día ó 100mg 1 vez/día	7 días ó 15 días(1)
• Candidiasis oral	100mg 1 vez/día	15 días (2)
• Queratitis fúngica	200mg 1 vez/día	21 días. La duración del tratamiento deberá ajustarse a la respuesta clínica

<sup>1</sup> Para infecciones en zonas altamente queratinizadas, como *Tinea pedis* (infección fúngica del pie) y *Tinea manus* (infección fúngica de la palma), el paciente debe tomar 200 mg dos veces al día durante 7 días ó 100 mg una vez al día durante 30 días.

<sup>2</sup> En algunos pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes con neutropenia, SIDA o trasplantados, la biodisponibilidad oral de itraconazol puede estar disminuida. Por lo tanto, puede ser necesario doblar la dosis.

### Onicomycosis

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

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

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

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

Localización onicomycosis	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9

Uñas de los pies con/sin afectación de las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin terapia con itraconazol	Segundo ciclo pulsátil	Sin terapia con itraconazol	Tercer ciclo pulsátil
Solo uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin terapia con itraconazol	Segundo ciclo pulsátil		

- *Tratamiento continuo:*

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

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

**Micosis sistémicas** (las dosis varían dependiendo de la infección)

La duración del tratamiento para infecciones fúngicas sistémicas debe ser establecida por la respuesta micológica y clínica al tratamiento:

Indicaciones		Duración media del tratamiento	Observaciones
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2 - 5 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100 - 200 mg 1 vez/día	3 semanas - 7 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Criptococcosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	2 meses - 1 año	T
Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día	2 meses - 1 año	Terapia de Mto: ver seccion 4.4
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día	8 meses	
Esporotricosis	100 mg 1 vez/día	3 meses	

Paracoccidioidomycosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	No se dispone de datos
Cromomicosis	100 - 200 mg	6 meses	
Blastomicosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	

#### *Uso en pacientes con acidez gástrica disminuida*

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

#### **Población pediátrica**

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

#### **Uso en pacientes edad avanzada**

No recomendado.

#### **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

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

#### **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a itraconazol o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo y lactancia, salvo en afecciones potencialmente fatales (ver sección 4.6).
- 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.).

La administración conjunta de los siguientes medicamentos con itraconazol está contraindicada (ver también sección 4.5):

- Sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, por ejemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, primozida, quinidina, sertindol y terfenadina. La co-administración puede producir un incremento en las concentraciones plasmáticas de estos sustratos, lo cual puede llevar a una prolongación QT y raros acontecimientos de *torsade de pointes*.
- Inhibidores de la HMG-Coa reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como atorvastatina, lovastatina y simvastatina.
- Triazolam y midazolam por vía oral.

- Alcaloides del cornezuelo del centeno tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptan.
- Nisoldipino.

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

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

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Hipersensibilidad cruzada

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos del grupo de los azoles. Se debe de prescribir con precaución itraconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

##### Efectos cardíacos

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

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

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

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

##### Efectos hepáticos

Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda de desenlace mortal, con el uso de itraconazol. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática.

Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática.

En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar los enzimas hepáticos.

#### Acidez gástrica disminuida

Es perjudicial para la absorción del itraconazol una acidez gástrica disminuida. En pacientes que están recibiendo un tratamiento con fármacos que neutralizan la acidez (ej.: hidróxido de aluminio), estos medicamentos deberán de ser administrados, por lo menos dos horas después de la administración de itraconazol. En pacientes con aclorhidria tales como algunos enfermos de SIDA y en pacientes tratados con supresores de la secreción ácida (ej.: antagonistas-H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones) es recomendable administrar itraconazol junto con algún refresco de cola.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes. La biodisponibilidad oral del itraconazol puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Se debe considerar adaptar la dosis.

#### Pérdida auditiva

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

#### Pacientes inmunocomprometidos

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

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

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

#### Pacientes infectados con VIH

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

### Neuropatía

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

### Resistencia cruzada

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

### Potencial de interacción

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

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

### Advertencias sobre excipientes

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.

### Población pediátrica

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Medicamentos que afectan la absorción de itraconazol

Los fármacos que reducen la acidez gástrica pueden limitar la absorción del itraconazol contenido en itraconazol cápsulas (ver sección 4.2). Los fármacos que neutralizan la acidez gástrica deberán de ser administrados, por lo menos dos horas después de la administración de itraconazol cápsulas.

En pacientes tratados con supresores de la secreción ácida es recomendable administrar itraconazol cápsulas junto con algún refresco de cola.

### Medicamentos que afectan al metabolismo de itraconazol

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

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

### Efectos del itraconazol en el metabolismo de otros medicamentos

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

*Están contraindicados con itraconazol los siguientes medicamentos (ver sección 4.3):*

- Astemizol, bepridilo, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina, porque la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a la prolongación de QT y casos raros de torsade de pointes.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4, como atorvastatina, lovastatina y simvastatina.
- Triazolam y midazolam oral.
- Los alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptán
- Nisoldipino

Se debe de tener precaución cuando se administre itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio conjuntamente debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas debidas a la enzima metabolizadora del fármaco, CYP3A4, los bloqueantes de los canales del calcio, pueden tener efectos inotropos negativos que pueden sumarse a los del itraconazol. (ver sección 4.4).

*Los siguientes fármacos deberán utilizarse con precaución y sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios deberán ser monitorizados. Si se co-administran con itraconazol, su dosis se deberá reducir si fuera necesario:*

- Anticoagulantes orales;
- Inhibidores de la proteasa VIH tales como ritonavir, indinavir, saquinavir;
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel y trimetrexate;
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil;
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus).
- Determinados glucocorticoides, como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona;
- Digoxina (vía la inhibición de la P-glicoproteína)
- Otros: carbamazepina, cilostazol, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, disopiramida, midazolam IV, fentanilo, halofantrina, rifabutina, repaglinida, ebastina y reboxetina.

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

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

#### Efectos sobre la unión a proteínas

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

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

### Embarazo

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

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

Hay una información limitada sobre el uso de itraconazol durante el embarazo. Durante la experiencia post-comercialización, se han comunicado casos de anomalías congénitas. Entre estos casos hubo



malformaciones esqueléticas, de vías urinarias, cardiovasculares y oftalmológicas, así como malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con itraconazol.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a itraconazol durante el primer trimestre del embarazo, fundamentalmente en pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo para candidiasis vulvovaginal, no mostraron un aumento de riesgo de malformaciones en comparación con los sujetos control no expuestas a ningún teratógeno conocido.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8. Reacciones adversas**

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

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

<b>Reacciones Adversas</b>	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Raras</i>	Leucopenia,
<i>Frecuencia no conocida</i>	Neutropenia, Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad*
<i>Frecuencia no conocida</i>	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides, Edema angioneurótico, Enfermedad del suero
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Frecuencia no conocida</i>	Hipopotasemia, Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	

<i>Poco frecuentes</i>	Dolor de cabeza, Mareos, Parestesia
<i>Raras</i>	Hipoestesia
<i>Frecuencia no conocida</i>	Neuropatía periférica*
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Raras</i>	Trastornos visuales
<i>Frecuencia no conocida</i>	Visión borrosa y Diplopía
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Raras</i>	Tinnitus
<i>Frecuencia no conocida</i>	Pérdida auditiva permanente o transitoria*
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia cardiaca congestiva*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Raras</i>	Disnea
<i>Frecuencia no conocida</i>	Edema pulmonar, Rinitis, Infección del tracto respiratorio superior, Sinusitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, Náuseas
<i>Poco frecuentes</i>	Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Dispepsia, Disgeusia;Flatulencia
<i>Raras</i>	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hiperbilirrubinemia, Aumento de la alanino aminotransferasa, Aumento de la aspartato aminotransferasa
<i>Raras</i>	Aumento reversible de las enzimas hepáticas
<i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia hepática aguda*, Hepatitis, Hepatotoxicidad* grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática muy grave), Función hepática anormal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuentes</i>	Exantema
<i>Poco frecuentes</i>	Urticaria, Alopecia, Prurito
<i>Frecuencia no conocida</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Frecuencia no conocida</i>	Mialgia, Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Raras</i>	Polaquiuria
<i>Frecuencia no conocida</i>	Incontinencia urinaria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos menstruales
<i>Frecuencia no conocida</i>	Disfunción eréctil
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Edema
<i>Raras</i>	Pirexia
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
<i>Frecuencia no conocida</i>	Lesión

\* Ver sección 4.4

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No existen datos disponibles.

En caso de sobredosis, deberán tomarse medidas de apoyo incluido lavado gástrico, dentro de la primera hora después de la ingestión. Si se considera apropiado se puede administrar carbón activado.

Itraconazol no puede eliminarse por hemodiálisis. No existe ningún antídoto específico.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Modo de acción

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

#### Puntos de corte

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

Utilizando los métodos CLSI, los puntos de corte sólo han sido establecidos para las especies de *Candida* en infecciones micóticas superficiales. Los puntos de corte CLSI son: sensible = 0,125 mg/L y resistente = 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  $MIC_{90} < 1$  mg de itraconazol/L. No hay correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>

<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (anteriormente <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffe</i> <sup>1</sup>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrixschenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<b>Especies para los que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>
<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

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

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Características farmacocinéticas generales

Se ha investigado la farmacocinética de itraconazol en sujetos sanos, poblaciones especiales y pacientes después de administración única y múltiple. En general, itraconazol se absorbe bien. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 2 a 5 horas después de la administración oral. Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. El metabolito principal es el hidroxí-itraconazol, con concentraciones plasmáticas alrededor del doble de las del fármaco inalterado. La semivida terminal de itraconazol es de unas 17 horas después de una dosis única y aumenta a 34 a 42 horas con la administración repetida. La farmacocinética de itraconazol se caracteriza por ausencia de linealidad y, en consecuencia, muestra acumulación en el plasma después de la administración de dosis múltiples. Se alcanzan concentraciones en el equilibrio en 15 días, con valores de  $C_{max}$  de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/ml después de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg 2 veces/día, respectivamente. Una vez detenido el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a un valor casi indetectable en 7 días. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más

altas debido a un mecanismo saturable de su metabolismo hepático. Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina (~35%) y en las heces (~54%).

### Absorción

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

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

### Eliminación

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

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

#### *Insuficiencia renal*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Los estudios de toxicidad aguda con itraconazol en ratones, ratas, cobayas y perros indican un amplio margen de seguridad. Los estudios de toxicidad oral subcrónica en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos diana: la corteza suprarrenal, el hígado y el sistema mononuclear fagocítico, así como trastornos del metabolismo lipídico que se presentan como células xantomatosas en diversos órganos.

A altas dosis, las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal muestran una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticularis y fasciculata, asociada algunas veces a un adelgazamiento de la zona glomerulosa. A altas dosis se encontraron cambios hepáticos reversibles. Se observaron cambios menores en las células sinusoidales y en la vacuolación de los hepatocitos, indicando esto último disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del sistema mononuclear fagocítico fueron principalmente caracterizados por macrófagos con un aumento del material proteináceo en varios tejidos parenquimatosos.

No existen indicios de potencial mutagénico de itraconazol.

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula:

Esferas azucaradas (almidón de maíz y sacarosa)

Poloxámero 188

Hipromelosa 6CP

#### Tapa/cuerpo de la cápsula:

Gelatina

Carmín de índigo (E 132)

Amarillo de quinoleína (E 104)

Dióxido de titanio (E 171)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Blíster de aluminio/aluminio

Envases de 7 y 14 cápsulas.

Envases de 100 cápsulas para uso hospitalario.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.

Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,  
28108 Alcobendas (Madrid) España

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

78.838

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

Junio 2014

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