

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol Sandoz 100 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de itraconazol.

Excipiente con efecto conocido:

Contiene de 212,240 mg a 242,749 mg de sacarosa por cápsula dura.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de tamaño nº 0 de color verde opaco que contiene microgránulos esféricos de color amarillo-beige.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Indicaciones dermatológicas /mucosas/ oftalmológicas		
Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento
- Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
- Dermatofitosis	200 mg 1 vez/día o 100 mg 1 vez/día	7 días o 15 días ⁽¹⁾
- Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días
En algunos pacientes inmunocomprometidos, p.ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados, la biodisponibilidad oral de itraconazol puede estar disminuida. Por lo tanto, puede ser necesario doblar las dosis.		
- Queratitis fúngica	200 mg 1 vez/día	21 días. La duración del tratamiento deberá ajustarse a la respuesta clínica

⁽¹⁾ En zonas altamente queratinizadas como *tinea pedis* y *tinea manus* se requieren 200 mg dos veces al día durante 7 días, o 100 mg al día durante 30 días.

- Onicomycosis: se pueden seguir dos pautas de tratamiento diferentes: tratamiento pulsátil o tratamiento continuo.

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

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

En las infecciones de las uñas de las manos se recomiendan dos tratamientos pulsátiles, y en las infecciones de las uñas de los pies tres tratamientos pulsátiles. Los tratamientos pulsátiles se separan siempre por intervalos de tres semanas sin tratamiento. La respuesta clínica se llega a evidenciar con el crecimiento de las uñas, después de la discontinuación del tratamiento.

Lugar de la onicomycosis	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Segundo ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Tercer ciclo pulsátil
Solo las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Segundo ciclo pulsátil				

- *Tratamiento continuo*:

Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos: Dos cápsulas al día (200 mg 1 vez al día) durante 3 meses.

La eliminación de itraconazol de los tejidos de la piel y uñas es más lenta que a partir del plasma. La respuesta clínica y antifúngica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de finalizar el tratamiento en infecciones cutáneas y 6 a 9 meses después de terminar el tratamiento en infecciones de las uñas.

Micosis sistémicas (las dosis recomendadas varían según la infección a tratar).

Indicaciones	Dosis	Duración media del tratamiento ⁽¹⁾	Observaciones
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2 - 5 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100 - 200 mg 1 vez/día	3 semanas - 7 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Criptococcosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	2 meses -1 año	
Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día	2 meses -1 año	Terapia de mantenimiento: ver sección 4.4.
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día o 200 mg 2 veces/día	8 meses	
Esporotricosis linfocutánea y cutánea	100 mg o 200 mg 1 vez/día (lesión localizada) o 200 mg 2 veces/día (lesión extensa)	3-6 meses	
Esporotricosis extracutánea	200 mg 2 veces/día	1 año	
Paracoccidioidomycosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	No se dispone de datos sobre eficacia de Itraconazol 100 mg cápsulas a estas dosis de tratamiento de paracoccidioidomycosis en pacientes con SIDA.
Cromomicosis	100 - 200 mg 1 vez/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg 1 vez/día o 200 mg 2 veces/día	6 meses	

⁽¹⁾ La duración del tratamiento se debe ajustar dependiendo de la respuesta clínica.

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 éste fármaco se administre en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debe tener precaución cuando este fármaco se administre en estos pacientes y se debe considerar ajustar la dosis (ver sección 4.4).

Acidez gástrica disminuida

Los medicamentos que neutralizan la acidez gástrica se deben administrar, por lo menos una hora antes o dos horas después de la administración de itraconazol. En pacientes que presentan aclorhidria o aquellos pacientes que están tomando medicamentos que suprimen la secreción gástrica (p. ej., antagonistas-H₂, inhibidores de la bomba de protones) es recomendable administrar itraconazol cápsulas junto ca alguna bebida ácida (como un refresco de cola). Se debe monitorizar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario (ver secciones 4.4 y 4.5).

Edad avanzada

Los datos clínicos en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda el uso de este medicamento en este grupo de pacientes solo si el posible beneficio supera el posible riesgo. En general, se recomienda que para elegir la dosis en un paciente de edad avanzada, se debe tener en cuenta que con gran frecuencia la función hepática, renal y cardíaca están disminuidas y también tener en cuenta las enfermedades y tratamientos concomitantes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre la utilización de itraconazol en pacientes pediátricos son limitados, por lo que no se recomienda su uso en niños a menos que el posible beneficio supere el posible riesgo (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral

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

Las cápsulas se deben tragar enteras.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- La coadministración de algunos sustratos metabolizados por CYP3A4 está contraindicado con itraconazol cápsulas (ver secciones 4.4 y 4.5). La administración concomitante puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir al aumento o a la prolongación de tanto de los efectos farmacológicos como de las reacciones adversas hasta tal punto que pueda aparecer una situación potencialmente grave. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas elevadas de algunos de estos medicamentos pueden conducir a la prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, incluyendo casos de *torsade de pointes*, una arritmia potencialmente mortal. Ejemplos específicos están listados en la sección 4.5. *Estos incluyen:*

Analgésicos; Anestésicos

Alcaloides ergotamínicos (p.ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)		
Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos; Antimicóticos para uso sistémico		
Isavuconazol		
Antihelmínticos; Antiprotozoarios		
Halofantrina		
Antihistamínicos para uso sistémico		
Astemizol	Mizolastina	Terfenadina
Agentes antineoplásicos		
Irinotecan	Venetoclax (en pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo de inicio y la fase de ajuste de dosis de venetoclax)	
Agentes antitrombóticos		
Dabigatran	Ticagrelor	
Antivirales para uso sistémico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o sin Dasabuvir)		
Sistema cardiovascular (Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; Antihipertensivos; Agentes Betabloqueantes; Bloqueadores de los Canales de Calcio; Tratamiento cardiaco; Diuréticos)		
Aliskiren	Eplerenona	Quinidina
Bepridil	Finerenona	Ranolazina
Disopiramida	Ivabradina	Sildenafil (hipertensión pulmonar)
Dofetilida	Lercanidipino	Sildenafil (hipertensión pulmonar)
Dronedarona	Nisoldipino	
Medicamentos gastrointestinales, incluyendo antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antinfeciosos intestinales; antieméticos y antináuseas; medicamentos para el estreñimiento; medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales		
Cisaprida	Domperidona	Naloxegol
Inmunosupresores		
Voclosporina		
Agentes reguladores de lípidos		
Lovastatina	Lomitapida	Simvastatina
Psicoanalépticos; Psicoepilépticos (p.ej., antipsicóticos, ansiolíticos, e hipnóticos)		
Lurasidona	Pimozida	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapina	Triazolam
Urológicos		

Avanafil	Darifenacina	Solifenacina (en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave)
Dapoxetina	Fesoterodina (en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia hepática).	Vardenafil (en pacientes mayores de 75 años).
Otros medicamentos y otras sustancias		
Colchicina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática)	Eliglustat (en pacientes que son metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, metabolizadores intermedios (MI) de CYP2D6, o metabolizadores rápidos (MR) que están tomando un inhibidor potente o moderado de CYP2D6).	

- Itraconazol no se debe administrar a pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones en las que peligra la vida del paciente o en otras infecciones graves. Ver sección 4.4.
- Itraconazol no se debe usar durante el embarazo (excepto en casos que supongan una amenaza para la vida). Las mujeres en edad fértil que utilicen itraconazol cápsulas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad cruzada

La información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros medicamentos antifúngicos del grupo de los azoles es limitada. Se debe prescribir con precaución itraconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardiacos

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; ésto desapareció antes de la siguiente perfusión. Se desconoce la importancia clínica de estos hechos en las formulaciones vía oral.

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

Itraconazol no se debe utilizar 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 se deben tener en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, régimen de dosificación (p.ej.: dosis diaria total) y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardiaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardiacos, tales como isquemia, alteración cardiaca y valvular; enfermedad pulmonar importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; insuficiencia renal y otras alteraciones edematosas. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la

insuficiencia cardiaca congestiva, y se deben tratar con precaución y monitorizarlos durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la misma. Si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento se debe interrumpir la administración de itraconazol.

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

Efectos hepáticos

Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda de desenlace mortal, con el uso de itraconazol. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática.

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se recomienda precaución cuando se administra este medicamento en esta población. Se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática en tratamiento con itraconazol. Se recomienda tener en cuenta la prolongación de la semivida de eliminación de itraconazol observada en el ensayo clínico de dosis única oral con itraconazol cápsulas en pacientes cirróticos cuando se decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4.

En pacientes con aumento o alteración de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos, se desaconseja encarecidamente iniciar el tratamiento con itraconazol a menos que la situación sea grave o amenace la vida del paciente y el balance beneficio/riesgo sea favorable. Se recomienda monitorizar la función hepática en pacientes con antecedentes de alteraciones en la función hepática o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos (ver sección 5.2).

Acidez gástrica disminuida

Es perjudicial para la absorción de itraconazol contenido en itraconazol cápsulas una acidez gástrica disminuida. En pacientes con acidez gástrica disminuida, ya sea debido a una enfermedad (p.ej., pacientes con aclorhidria) como debido a medicación concomitante (p.ej., pacientes que están tomando medicamentos que reducen la acidez) se recomienda administrar itraconazol cápsulas junto con alguna bebida ácida (como un refresco de cola). Se debe monitorizar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se estime necesario (ver secciones 4.2 y 4.5).

Edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda el uso de itraconazol oral en estos pacientes solo si el posible beneficio supera el posible riesgo. En general, se recomienda que para elegir la dosis en un paciente de edad avanzada, se debe tener en cuenta que con gran frecuencia la función hepática, renal y cardiaca están disminuidas y también tener en cuenta las enfermedades y tratamientos concomitantes.

Insuficiencia hepática

Solo se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol por vía oral en pacientes con insuficiencia hepática. Itraconazol se debe administrar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se han observado grandes fluctuaciones interindividuales cuando estos pacientes tomaron itraconazol en forma de cápsulas (ver sección 5.2), por lo que se debe tener precaución cuando se administre este medicamento en estos pacientes. Se puede considerar un ajuste de dosis o un cambio a otro medicamento antifúngico después de evaluar la eficacia clínica.

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.

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.

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).

Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa/galactosa, deficiencia completa de lactasa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

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 a itraconazol, por lo tanto se debe comprobar su sensibilidad antes de empezar el tratamiento con itraconazol.

Intercambiabilidad

No se recomienda intercambiar itraconazol cápsulas e itraconazol solución oral. Esto se debe a que cuando se administra la misma dosis del medicamento, la exposición al medicamento es mayor con la solución oral que con las cápsulas.

Potencial de interacción

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

No se debe usar itraconazol hasta 2 semanas después de la suspensión del tratamiento con medicamentos inductores del CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)). El uso de itraconazol con dichos medicamentos puede conducir a niveles plasmáticos subterapéuticos de itraconazol y de este modo al fracaso del tratamiento.

Fibrosis quística

En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos de itraconazol en el estado estacionario con dosis de itraconazol solución oral utilizando 2,5 mg/kg dos veces al día. Se alcanzaron concentraciones en el estado estacionario de >250 ng/ml en aproximadamente el 50% de los sujetos mayores de 16 años de edad, pero en ninguno de los pacientes menores de 16 años. Si un paciente no responde a itraconazol cápsulas, se debe considerar cambiarlo a otra alternativa terapéutica.

Población pediátrica

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

Itraconazol Sandoz contiene sacarosa y sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta vía metabólica o que modifican la actividad de CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética de itraconazol. Del mismo modo, itraconazol puede modificar la farmacocinética de otras sustancias que comparten esta vía metabólica. Itraconazol es un potente inhibidor de CYP3A4, un inhibidor de la P-glicoproteína y también un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Cuando se utilicen medicamentos concomitantes, se recomienda consultar la información del producto correspondiente para conocer la vía de metabolismo y la posible necesidad de ajustar las dosis.

Itraconazol puede modificar la farmacocinética de otros medicamentos que comparten esta vía metabólica o estas rutas de transporte de proteínas.

En la tabla 1 a continuación se presentan ejemplos de medicamentos, por clase de medicamentos, que pueden afectar a la concentración plasmática de itraconazol. En la tabla 2 a continuación se presentan ejemplos de medicamentos cuya concentración plasmática puede verse afectada por itraconazol. Debido al número de interacciones, no se incluyen los posibles cambios en la seguridad o eficacia de los medicamentos que interaccionan. Consulte la ficha técnica del medicamento que interacciona para obtener más información.

Las interacciones descritas en estas tablas se categorizan como contraindicado, no recomendado o usar con precaución con itraconazol teniendo en cuenta la magnitud del aumento de la concentración y el perfil de seguridad del medicamento que interacciona (para más información ver también secciones 4.3 y 4.4). El potencial de interacción de los medicamentos listados se evaluó en base a estudios de farmacocinética en humanos con itraconazol, y/o estudios de farmacocinética en humanos con otro inhibidor potente del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) y/o en estudios in vitro:

- “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 debe evitar el uso de este medicamento durante el tratamiento con

itraconazol y hasta las dos semanas siguientes tras la suspensión de dicho tratamiento, a no ser que los beneficios superen el posible aumento de riesgos de efectos secundarios. Si no se puede evitar la coadministración, se recomienda una monitorización clínica para detectar signos o síntomas de un aumento o prolongación en el efecto o efectos secundarios del medicamento coadministrado y, reducir su dosis o interrumpir su administración si se considera necesario. Cuando sea apropiado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas del medicamento coadministrado.

- “Usar con precaución”: se recomienda una monitorización estrecha cuando el medicamento se coadministra con itraconazol. Durante la coadministración, se recomienda una monitorización estrecha del paciente para detectar signos o síntomas de un aumento o prolongación en el efecto o efectos secundarios del medicamento que interacciona y, reducir su dosis si se considera necesario. Cuando sea apropiado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas del medicamento coadministrado.

Las interacciones recogidas en estas tablas se han identificado en estudios realizados con las dosis recomendadas de itraconazol. Sin embargo, la magnitud de la interacción puede depender de la dosis de itraconazol administrada. Se puede producir una mayor interacción con una dosis más alta o con un intervalo de administración más corto. La extrapolación de los resultados con otras situaciones de administración o diferentes medicamentos se deben hacer con precaución.

Una vez finaliza el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable en 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en pacientes que reciben inhibidores del CYP3A4, la disminución en las concentraciones plasmáticas puede ser todavía más gradual. Esto es especialmente importante cuando se inicia un tratamiento con medicamentos cuyo metabolismo está afectado por el itraconazol (ver sección 5.2)

Tabla 1: Ejemplos de medicamentos que pueden influir en la concentración plasmática de itraconazol, presentados por clase de medicamentos.

Medicamentos por clase (por Vía Oral [VO] en dosis única, al menos que se indique otra cosa)	Efecto esperado/potencial en los niveles de itraconazol (↑ = aumenta; ↔ = sin cambios; ↓ = disminuye)	Comentario clínico (para más información ver arriba y en las secciones 4.3 y 4.4)
Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos		
Isoniazida	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que isoniazida disminuya las concentraciones de itraconazol.	No recomendado
Rifampicina VO 600 mg 1 vez/día	AUC de itraconazol ↓	No recomendado
Rifabutina VO 300 mg 1 vez/día	C _{max} de itraconazol ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	No recomendado
Ciprofloxacino VO 500 mg 2 veces/día	C _{max} de itraconazol ↑ 53 %, AUC ↑ 82%	Usar con precaución

Eritromicina 1 g	C_{max} de itraconazol ↑ 44 %, AUC ↑ 36%	Usar con precaución
Claritromicina VO 500 mg 2 veces/día	C_{max} de itraconazol ↑ 90 %, AUC ↑ 92%	Usar con precaución
Antiepilépticos		
Carbamazepina, Fenobarbital	Aunque no se han estudiado directamente, es probable que estos medicamentos disminuyan las concentraciones de itraconazol.	No recomendado
Fenitoína VO 300 mg 1 vez/día	C_{max} de itraconazol ↓ 83%, AUC ↓ 93% C_{max} de hidroxitraconazol ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	No recomendado
Agentes antineoplásicos		
Idelalisib	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que idelalisib aumente las concentraciones de itraconazol.	Usar con precaución
Antivirales para uso sistémico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o sin Dasabuvir)	Aunque no se han estudiado directamente, es probable que estos medicamentos aumenten las concentraciones de itraconazol	Contraindicado
Efavirenz 600 mg	$C_{máx}$ de itraconazol ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %; C_{max} de hidroxitraconazol ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	No recomendado
Nevirapina VO 200 mg 1 vez/día	C_{max} de itraconazol ↓ 38 %, AUC ↓ 62 %	No recomendado

Cobicistat, Darunavir (potenciado), Elvitegravir (potenciado con ritonavir), Fosamprenavir (potenciado con ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (potenciado con ritonavir)	Aunque no se han estudiado directamente, es probable que estos medicamentos aumenten las concentraciones de itraconazol.	Usar con precaución
Indinavir VO 800 mg 3 veces/día	↑ Concentración de itraconazol	Usar con precaución
Bloqueadores de los canales de calcio		
Diltiazem	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que diltiazem aumente la concentración de itraconazol.	Usar con precaución
Medicamentos para los trastornos relacionados con la acidez		
Antiácidos (aluminio, calcio, magnesio o bicarbonato de sodio), Antagonistas del receptor-H2 (p.ej., cimetidina, ranitidina), Inhibidores de la bomba de protones (p.ej., lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	C_{max} de itraconazol ↓, AUC ↓	Usar con precaución
Aparato respiratorio: otros medicamentos para el aparato respiratorio		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2 veces/día	Concentración de itraconazol ↓	No recomendado
Otros medicamentos		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que la Hierba de San Juan reduzca la concentración de itraconazol.	No recomendado

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por itraconazol, por clase de medicamento

Medicamentos por clase (VO en dosis única, al menos que se indique otra cosa)	Efecto esperado/potencial en los niveles de los medicamentos (↑ = aumenta; ↔ = sin cambios; ↓ = disminuye)	Comentario clínico (para más información ver arriba y en las secciones 4.3 y 4.4)
Analgésicos; Anestésicos		
Alcaloides ergotamínicos (p.ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Eletriptán, Fentanilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Alfentanilo, Buprenorfina (IV y sublingual), Cannabinoides, Metadona, Sufentanilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Oxicodona VO 10 mg,	Oxicodona VO: C _{max} ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4 veces	Usar con precaución
Oxicodona IV 0,1 mg/kg	Oxicodona IV: AUC ↑ 51 %	Usar con precaución
Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos; Antimicóticos para uso		
Isavuconazol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de isavuconazol.	Contraindicado
Bedaquilina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de bedaquilina.	No recomendado
Rifabutina VO 300 mg 1 vez/día	Concentración de rifabutina ↑ (nivel desconocido)	No recomendado
Claritromicina VO 500 mg 2 veces/día	Concentración de claritromicina ↑	Usar con precaución

Delamanida	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de delamanida.	Usar con precaución
Antiepilépticos		
Carbamazepina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de carbamazepina.	No recomendado
Antinflamatorios y medicamentos antireumáticos		
Meloxicam 15 mg	C _{max} de Meloxicam ↓ 64%, AUC ↓ 37%	Usar con precaución
Antihelmínticos; Antiprotozoarios		
Halofantrina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de halofantrina.	Contraindicado
Arteméter-lumefantrina, Prazicuantel	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Quinina 300 mg	C _{max} de quinina ↔, AUC ↑ 96 %	Usar con precaución
Antihistamínicos para uso sistémico		
Astemizol, Mizolastina, Terfenadina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Ebastina 20 mg	C _{max} de ebastina ↑ 2,5 veces, AUC ↑ 6,2 veces C _{max} de carabastina ↔, AUC ↑ 3,1 veces	No recomendado
Bilastina, Rupatidina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Agentes antineoplásicos		

Irinotecan	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de irinotecán y su metabolito activo.	Contraindicado
Venetoclax	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de venetoclax.	Contraindicado en pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo de inicio y la fase de ajuste de dosis de venetoclax. En los demás casos, no se recomienda al menos que los beneficios superen los riesgos. Consulte la ficha técnica de venetoclax.
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Dasatinib, Docetaxel, Everolimus, Glasdegib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Regorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectedina, Trastuzumab emtansina, Alcaloides de la vinca (p.ej., vinflunina, vinorelbina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos, excepto paracabazitaxel y regorafenib. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la exposición a cabazitaxel, pero sí una gran variabilidad en los resultados. Se espera que el AUC de regorafenib disminuya (por estimación de la fracción activa)	No recomendado
Cobimetinib 10 mg,	C _{max} de cobimetinib ↑ 3,2 veces, AUC ↑ 6,7 veces	No recomendado
Entrectinib	C _{max} de entrectinib ↑ 73%, AUC ↑ 6,0 veces	No recomendado
Olaparib 100 mg	C _{max} de olaparib ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 veces	No recomendado
Talazoparib	C _{max} de talazoparib ↑ 40%, AUC ↑ 56%	No recomendado

Alitretinoína (oral), Bortezomib, Brentuximab vedotina, Erlotinib, Idelalisib, Imatinib, Nintedanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidegib, Tretinoína (oral)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos	Usar con precaución
Busulfan 1 mg/kg cada 6 horas	C _{max} de busulfan ↑, AUC ↑	Usar con precaución
Gefitinib 250 mg	C _{max} de gefitinib 250 mg ↑, AUC ↑ 78 %	Usar con precaución
Pemigatinib	C _{max} de pemigatinib ↑ 17%, AUC ↑ 91%	Usar con precaución
Agentes antitrombóticos		
Dabigatran, Ticagrelor	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Apixaban, Endoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Cilostazol, Cumarinas (p.ej., warfarina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos	Usar con precaución
Antivirales para uso sistémico		
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (con o sin Dasabuvir)	Itraconazol puede aumentar las concentraciones de paritaprevir.	Contraindicado
Elbasvir/Grazoprevir,	Aunque no se ha estudiado	No recomendado
Simeprevir, Tenofovir alafenamida fumarato (TAF), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	

Cobicistat, Elvitegravir (potenciado con ritonavir), Glecaprevir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Indinavir VO 800 mg 3 veces/día	C_{max} de indinavir ↔, AUC ↑	Usar con precaución
Sistema cardiovascular (medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antihipertensivos; agentes betabloqueantes; bloqueantes de los canales de calcio; tratamiento cardíaco; diuréticos)		
Bepiridil, Disopiramida, Dofetilida, Dronedarona, Eplerenona, Finerenona, Ivabradina, Lercanidipino, Nisoldipino, Ranolazina, Sildenafil (hipertensión pulmonar)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Aliskiren 150 mg	C_{max} de aliskiren ↑ 5,8 veces, AUC ↑ 6,5 veces	Contraindicado
Quinidina 100 mg	C_{max} de quinidina ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4 veces	Contraindicado
Felodipino 5 mg	C_{max} de felodipino ↑ 7,8 veces, AUC ↑ 6,3 veces	No recomendado
Riociguat, Tadalafilo (hipertensión pulmonar)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
Bosentán, Diltiazem, Guanafacina, Otras Dihidropiridinas (p. ej., amlodipino, isradipino, nefidipino, nimodipino), Verapamilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de bosentán.	Usar con precaución
Digoxina 0,5 mg	C_{max} de digoxina ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Usar con precaución
Nadolol 30 mg	C_{max} de nadolol ↑ 4,7 veces, AUC ↑ 2,2 veces	Usar con precaución
Corticosteroides para uso sistémico; medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias		
Ciclesonida, Salmeterol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de salmeterol y del metabolito activo de la	No recomendado

Budesonida INH 1 mg UD	C_{max} de budesonida INH ↑ 65 %, AUC ↑ 4,2 veces; concentración de budesonida (otras formulaciones) ↑	Usar con precaución
Dexametasona IV 5 mg Dexametasona VO 4,5 mg	Dexametasona IV: C_{max} ↔, AUC ↑ 3,3 veces Dexametasona VO: C_{max} ↑ 69 %, AUC ↑ 3,7 veces	Usar con precaución
Fluticasona INH 1 mg 2 veces/día	Concentración de fluticasona INH ↑	Usar con precaución
Metilprednisolona 16 mg	C_{max} de metilprednisolona VO ↑ 92 %, AUC ↑ 3,9 veces AUC de metilprednisolona IV ↑ 2,6 veces	Usar con precaución
Fluticasona nasal	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de fluticasona administrada por vía nasal.	Usar con precaución
Medicamentos usados en diabetes		
Repaglinida 0,25 mg	C_{max} de repaglinida ↑ 47 %, AUC ↑ 41 %	Usar con precaución
Saxagliptina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de saxagliptina.	Usar con precaución
Medicamentos gastrointestinales, incluidos antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antinfeciosos intestinales; antieméticos y antinauseas; medicamentos para el estreñimiento; medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales		
Cisaprida, Naloxegol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Domperidona 20 mg	C_{max} de domperidona ↑ 2,7 veces, AUC ↑ 3,2	Contraindicado

Aprepitant, Loperamida, Netupitant	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de aprepitant	Usar con precaución
Inmunosupresores		
Voclosporina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de voclosporina.	Contraindicado
Sirolimus (rapamicina)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de sirolimus.	No recomendado
Ciclosporina, Tacrolimus	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de ciclosporina.	Usar con precaución
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1 vez/día	Concentración de tacrolimus IV ↑	Usar con precaución
Medicamentos reguladores de lípidos		
Lomitapida	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de lomitapida.	Contraindicado
Lovastatina 40 mg	C_{max} de lovastatina ↑ 14,5- >20 veces, AUC ↑ >14,8 - >20 veces C_{max} de lovastatina ácida ↑ 11,5-13 veces, AUC ↑ 15,4-20 veces	Contraindicado
Simvastatina 40 mg	C_{max} de simvastatina ácida ↑ 17 veces, AUC ↑ 19 veces	Contraindicado
Atorvastatina	Atorvastatina ácida: C_{max} — hasta ↑ 2,5 veces, AUC ↑ del 40 % a 3 veces	No recomendado
Psicoanalépticos; psicolépticos (p. ej., antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos)		

Lurasidona, Pimozida, Quetiapina, Sertindol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Midazolam (oral) 7,5 mg	C _{max} de midazolam (oral) ↑ 2,5 a 3,4 veces, AUC ↑ 6,6 a 10,8 veces	Contraindicado
Triazolam 0,25 mg	C _{max} de triazolam ↑, AUC	Contraindicado
Alprazolam 0,8 mg	C _{max} de alprazolam ↔, AUC ↑ 2,8 veces	Usar con precaución
Aripiprazol 3 mg	C _{max} de aripiprazol ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Usar con precaución
Brotizolam 0,5 mg	C _{max} de brotizolam ↔, AUC ↑ 2,6 veces	Usar con precaución
Buspirona 10 mg	C _{max} de buspirona: ↑ 13,4 veces, AUC ↑ 19,2	Usar con precaución
Midazolam (iv) 7,5 mg	Midazolam (iv) 7,5 mg: concentración ↑; aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de midazolam tras su administración oral	Usar con precaución
Risperidona 2-8 mg/día	Concentración de risperidona y metabolito activo ↑	Usar con precaución
Zopiclona 7,5 mg	C _{max} de zopiclona ↑ 30 %, AUC ↑ 70 %	Usar con precaución
Cariprazina, Galantamina, Haloperidol, Reboxetina, Venlafaxina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Aparato respiratorio: otros medicamentos para el aparato respiratorio		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2 veces/día	C _{max} de ivacaftor ↑ 3,6 veces, AUC ↑ 4,3 veces C _{max} de lumacaftor ↔, AUC ↔	No recomendado
Ivacaftor	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de ivacaftor.	Usar con precaución

Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital; otros medicamentos ginecológicos		
Cabergolina, Dienogest, Ulipristal	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Urológicos		
Avanafil, Dapoxetina, Darifenacina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Fesoterodina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de los metabolitos activos 5-	Insuficiencia renal o hepática moderada o grave: contraindicado Insuficiencia renal o hepática leve:
	hidroximetil-tolterodina.	se debe evitar el uso concomitante Insuficiencia renal o hepática normal: usar con precaución con una dosis máxima de fesoterodina de 4 mg.
Solifenacina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de solifenacina.	Insuficiencia renal grave: contraindicado Insuficiencia hepática moderada o grave: contraindicado Usar con precaución en todos los demás pacientes, con una dosis máxima de solifenacina de 5 mg.
Vardenafil	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de vardenafil.	Contraindicado en pacientes mayores de 75 años; de lo contrario, no recomendado.
Alfuzosina, Silodosina, Tadalafilo (disfunción eréctil e hiperplasia benigna de próstata), Tamsulosina, Tolterodina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado

Dutasterida, Imidafenacina, Sildenafil (disfunción eréctil)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
Oxibutinina 5 mg	C_{max} de oxibutinina \uparrow 2 veces, AUC \uparrow 2 veces $C_{m\acute{a}x}$ de N-desetiloxitbutinina \leftrightarrow , AUC \leftrightarrow Tras una administración transdérmica: aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de oxibutinina tras la administración transdérmica	Usar con precaución
Otros medicamentos y otras sustancias		
Colchicina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de colchicina	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No recomendado en otros pacientes.
Eliglustat	Aunque no se ha estudiado directamente, se espera que itraconazol aumente las concentraciones de eliglustat.	Contraindicado en metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6. Contraindicado en metabolizadores intermedios (MI) de CYP2D6 o metabolizadores rápidos (MR) que tomen un inibitor potente o moderado de CYP2D6. Utilizar con precaución en los MI y los MR de CYP2D6. En los MR de CYP2D6 con insuficiencia hepática leve, se debe considerar una dosis de eliglustat de 84 mg/día.
Cinacalcet	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de cinacalcet.	Usar con precaución

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol. (p. ej., rifampicina, rifabutina y fenitoína).

Los medicamentos que reducen la secreción gástrica (p. ej., medicamentos que neutralizan el ácido gástrico, antagonistas de los receptores H₂ o inhibidores de la bomba de protones) disminuyen la absorción de itraconazol a partir de las cápsulas de Itraconazol. Se recomienda utilizar estos medicamentos con precaución cuando se administren de forma concomitante con cápsulas que contienen itraconazol.

En caso de tratamiento concomitante con un medicamento que reduzca la secreción gástrica, se recomienda tomar las cápsulas de itraconazol con una bebida ácida (p. ej., refresco de cola no light).

Los medicamentos que neutralizan el ácido gástrico (p. ej., compuestos de aluminio) deben administrarse 1 hora antes o 2 horas después de tomar las cápsulas de itraconazol.

Tras la administración de las cápsulas de itraconazol, se debe monitorizar la actividad antifúngica y aumentarse la dosis de itraconazol si fuera necesario.

El uso concomitante de itraconazol con inductores potentes de la enzima CYP3A4 puede reducir la exposición a itraconazol e hidroxí-itraconazol hasta tal punto que la eficacia puede disminuir. Ejemplos de estos son:

- Sustancias antibacterianas: isoniazida, rifabutina (ver también “*Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden aumentar por itraconazol*”), rifampicina.
- Anticonvulsivantes: carbamazepina (ver también “*Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden aumentar por itraconazol*”), fenobarbital, fenitoína.
- Sustancias antivirales: efavirenz, nevirapina.
- Medicamentos de origen vegetal: *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Por lo tanto, no se recomienda la administración de inductores potentes de la enzima CYP3A4 junto con itraconazol.

Se recomienda evitar el uso de este medicamento desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol, a menos que las ventajas superen el riesgo de una posible reducción de la eficacia de itraconazol. En caso de administración concomitante, se recomienda monitorizar la eficacia antimicótica y aumentar la dosis de itraconazol si fuera necesario.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol. Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar la exposición a itraconazol. Entre ellos se encuentran:

- Sustancias antibacterianas: ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina.
- Sustancias antivirales: darunavir potenciado con ritonavir, fosamprenavir potenciado con ritonavir, indinavir (ver también “*Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden aumentar por itraconazol*”), ritonavir (ver también “*Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden aumentar por itraconazol*”) y telaprevir.

Se recomienda utilizar estos medicamentos con precaución en caso de administración concomitante con cápsulas de itraconazol. Se recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes que deben tomar itraconazol junto con inhibidores potentes de CYP3A4 para detectar signos o síntomas de un aumento o prolongación del efecto farmacológico de itraconazol, y reducir la dosis de itraconazol si fuera necesario. Cuando proceda, se recomienda determinar la concentración plasmática de itraconazol.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas aumentan por itraconazol. Itraconazol y su principal metabolito, hidroxí-itraconazol, pueden inhibir el metabolismo de medicamentos metabolizados por CYP3A4, así como el transporte de medicamentos mediado por la P-glicoproteína. Esto puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos y/o de sus metabolitos activos cuando se administran junto con itraconazol. El efecto de itraconazol de aumentar el AUC de otros medicamentos puede incrementarse hasta 11 veces, como se ha observado con la administración concomitante de 200 mg de itraconazol al día y midazolam oral (un sustrato sensible de CYP3A4). Estas

concentraciones plasmáticas elevadas pueden potenciar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas de estos medicamentos. Los medicamentos metabolizados por CYP3A4 que se sabe que pueden prolongar el intervalo QT pueden estar contraindicados cuando se administran junto con itraconazol, ya que la combinación puede provocar taquiarritmias ventriculares, incluida la aparición de *torsade de pointes*, una arritmia potencialmente mortal.

El efecto inhibitor completo no se alcanza hasta que se llega al estado estacionario de itraconazol, lo cual puede tardar aproximadamente 15 días con las cápsulas (ver sección 5.2).

Tras la interrupción del tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol descienden hasta niveles casi indetectables en 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en aquellos que reciben inhibidores de CYP3A4, la concentración plasmática puede disminuir aún más lentamente. Esto es especialmente importante al iniciar tratamientos con medicamentos cuyo metabolismo puede verse reducido por itraconazol.

Los medicamentos que interactúan con itraconazol se clasifican como contraindicados, no recomendados o de uso con precaución, teniendo en cuenta el grado de incremento de las concentraciones plasmáticas y el perfil de seguridad del medicamento implicado.

El potencial de interacción de los medicamentos mencionados se ha evaluado basándose en estudios farmacocinéticos en humanos con itraconazol y/o estudios farmacocinéticos en humanos con otros inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) y/o datos *in vitro*.

A continuación se muestran ejemplos de medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden aumentar por itraconazol, clasificados según grupos terapéuticos y con recomendaciones relativas a su administración concomitante con itraconazol:

Clase de medicamento	Contraindicado	No recomendado	Usar con precaución
Alfabloqueantes		Tamsulosina	
Analgesia		Fentanilo	Alfentanilo, buprenorfina (intravenosa y sublingual), oxicodona, metadona ^c , sufentanilo
Antiarrítmicos	Disopiramida, dofetilida, dronedarona, quinidina		Digoxina
Antibacterianos	Telitromicina en insuficiencia renal/hepática graves	Rifabutina ^a	Telitromicina
Anticoagulantes y antiagregantes	Dabigatrán, ticagrelor	Apixabán, rivaroxabán	Cumarinas, cilostazol
Anticonvulsivantes		Carbamazepina ^a	
Antidiabéticos			Repaglinida, saxagliptina
Antihelmínticos y antiparasitarios	Halofantrina		Praziquantel

Clase de medicamento	Contraindicado	No recomendado	Usar con precaución
Antihistamínicos	Mizolastina, terfenadina	Ebastina	
Antimigrañosos	Alcaloides del cornezuelo	Eletriptán	
Antineoplásicos	Irinotecán	Axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedina	Bortezomib, busulfán, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilona, ponatinib, trimetrexato, alcaloides de la vinca
Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos	Lurasidona, midazolam oral, pimozida, quetiapina, sertindol, triazolam		Alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona, haloperidol, midazolam intravenoso, perospirona, risperidona
Antivirales		Simeprevir	Maraviroc, indinavir, ritonavir, saquinavir
Betabloqueantes			Nadolol
Bloqueantes canales de calcio	Bepridilo, lercanidipino, nisoldipino	Felodipino	Otras dihidropiridinas, verapamilo
Cardiovasculares varios	Aliskiren, ivabradina, ranolazina	Riociguat	Bosentán

Clase de medicamento	Contraindicado	No recomendado	Usar con precaución
Diuréticos	Eplerenona		
Trastornos gastrointestinales	Cisaprida, domperidona		Aprepitant
Inmunosupresores		Ciclesonida, everolimus, temsirolimus	Budesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, sirolimus, tacrolimus
Hipolipemiantes	Lovastatina, simvastatina	Atorvastatina	
Respiratorios		Salmeterol	
Antidepresivos			Reboxetina
Urológicos	Darifenacina, fesoterodina (IR mod-grave / IH mod-grave), sildenafil (HAP), solifenacina (IR grave / IH mod-grave), vardenafilo (>75 años)	Tolterodina, vardenafilo (≤ 75 años)	Fesoterodina, oxibutinina, sildenafil (DE), solifenacina, tadalafilo
Otros	Colchicina (IR o IH)	Colchicina	Alitretinoína oral, cinacalcet, tolvaptán

- a Ver también “Medicamentos que pueden reducir la concentración del producto itraconazol”.
- b Ver también “Medicamentos que pueden aumentar la concentración del producto itraconazol”.
- c Se ha notificado *torsade de pointes*.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden disminuir por itraconazol:

El uso concomitante de itraconazol con el AINE meloxicam puede reducir la concentración plasmática de meloxicam. Se recomienda utilizar meloxicam con precaución en caso de administración concomitante con itraconazol; esto incluye monitorizar una posible reducción de la eficacia de meloxicam y ajustar la dosis si fuera necesario.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

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 medicamento, 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. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia

Una pequeña cantidad de itraconazol se excreta en la leche materna. Las cápsulas de itraconazol no deben utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Ver la información sobre fertilidad animal con itraconazol en la sección 5.3.

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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia en el tratamiento con

itraconazol cápsulas identificadas durante los ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas fueron dolor de cabeza, dolor abdominal y náuseas. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones alérgicas graves, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, pancreatitis, hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda muy grave) y reacciones cutáneas graves. Ver la subsección *listado tabulado de reacciones adversas* para la frecuencia y otras reacciones adversas observadas. Ver sección 4.4 para información adicional acerca de otros efectos graves.

Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

Clase órgano sistema	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sinusitis, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad *	Enfermedad del suero, Edema angioneurótico, Reacciones anafilácticas	
Trastornos endocrinos				Pseudoaldosteronismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hipertrigliceridemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Hipoestesia, Parestesia, Disgeusia	
Trastornos oculares			Trastornos visuales (incluyendo o diplopía y visión borrosa)	

Clase órgano sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto			Pérdida auditiva permanente o transitoria*, Tinnitus	
Trastornos cardiacos			Insuficiencia cardiaca congestiva*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Diarrea, Vómitos, Estreñimiento, Dispepsia, Flatulencia	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal	Hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática muy grave)*, Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria, Exantema, Prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Vasculitis leucocitoclástica, Alopecia, Fotosensibilidad	
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria	

Clase órgano sistema	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1000	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos menstruales	Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema	
Exploraciones complementarias			Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	

* Ver sección 4.4

Descripción de determinadas reacciones adversas

A continuación se listan las reacciones adversas asociadas a itraconazol notificadas en los ensayos clínicos de itraconazol solución oral y/o itraconazol intravenoso, excluyendo la reacción adversa "inflamación en el lugar de inyección", ya que es específica para la vía de administración intravenosa.

- **Trastornos de la sangre y de sistema linfático:** Granulocitopenia, Trombocitopenia
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacción anafilactoide
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Hiperglucemia, Hiperpotasemia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia
- **Trastornos psiquiátricos:** Estado confusional
- **Trastorno del sistema nervioso:** Neuropatía periférica (ver sección 4.4)*, Mareo, Somnolencia,
- **Trastornos cardiacos:** Insuficiencia cardiaca, Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia
- **Trastornos vasculares:** Hipertensión, Hipotensión
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Edema pulmonar, Disfonía, Tos
- **Trastornos gastrointestinales:** Trastorno gastrointestinal
- **Trastornos hepato biliares:** Insuficiencia hepática (ver sección 4.4)*, Hepatitis, Ictericia
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Exantema eritematoso. Hiperhidrosis Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia, Artralgia Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, Incontinencia urinaria
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Edema generalizado, Edema facial, Dolor en el pecho, Pirexia, Dolor, Cansancio, Escalofríos
- **Exploraciones complementarias:** Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento de la aspartato aminotransferasa, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, Aumento de la urea en sangre, Aumento de la gamma-glutamilttransferasa, Aumento de las enzimas hepáticas, Análisis de orina anormal

Población pediátrica

La seguridad de itraconazol cápsulas fue evaluada en 165 pacientes pediátricos de 1 a 17 años que participaron en 14 ensayos clínicos (4 estudios doble ciego, controlados con placebo, 9 ensayos abiertos, y 1 ensayo que tuvo una fase abierta seguida de una fase de doble ciego). Estos pacientes recibieron al menos una dosis de itraconazol cápsulas para el tratamiento de infecciones fúngicas y proporcionaron datos de seguridad.

En base a los datos de seguridad agrupados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron Dolor de cabeza (3,0%), Vómitos (3,0%), Dolor abdominal (2,4%), Diarrea (2,4%), Función hepática anormal (1,2%), Hipotensión (1,2%), Náuseas (1,2%), y Urticaria (1,2%). En general, la naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a la observada en pacientes adultos, pero la incidencia es mayor en los pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

En general, las reacciones adversas notificadas con sobredosis son consistentes con las notificadas durante el uso de itraconazol (ver sección 4.8).

Tratamiento

En caso de sobredosis, deberán tomarse medidas de apoyo.

Se aconseja contactar con un centro de control de toxicología para determinar las últimas recomendaciones en el tratamiento de sobredosis.

Itraconazol no se puede eliminar 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

Mecanismo de acción

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación PK/PD de itraconazol, y de los triazoles en general, es escasamente conocida y complicada.

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 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.
- Se han notificado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para itraconazol y se enumeran en el siguiente enlace:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 medicamento en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable. La susceptibilidad in vitro de los hongos a itraconazol depende del tamaño del inóculo, la temperatura de incubación, la fase de crecimiento de los hongos y el medio de cultivo empleado. Por estas razones, la concentración mínima inhibitoria (CMI) de itraconazol puede variar ampliamente. La susceptibilidad indicada en la tabla siguiente se basa en una CMI₉₀ < 1 mg de itraconazol/L. No existe correlación entre la susceptibilidad in vitro y la eficacia clínica.

Especies comunmente subceptibles
<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 la resistencia adquirida puede suponer un problema
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Microorganismos intrínsecamente 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.

Eficacia clínica y seguridad

Los estudios *in vitro* muestran que el itraconazol inhibe el crecimiento de un amplio espectro de hongos patógenos humanos a concentraciones que generalmente se sitúan entre $\leq 0,025$ y $0,8$ mcg/mL. Estos incluyen:

Dermatofitos (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); levaduras (*Candida spp.*, incluidas *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei*; *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporium spp.*, *Geotrichum spp.*); *Aspergillus spp.*; *Histoplasma spp.*, incluyendo, *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Pseudallescheria boydii*; *Talaromyces marneffeii* y otros numerosos hongos y levaduras.

Candida krusei, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* son, por lo general, las especies de *Candida* menos susceptibles, y *in vitro* muestran claramente resistencia al itraconazol en algunos aislados.

Los tipos de hongos más importantes que no son inhibidos por el itraconazol son los zigomicetos (p. ej., *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* y *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* y *Scopulariopsis spp.*

Los estudios *in vitro* han demostrado que el itraconazol inhibe la síntesis de ergosterol en las células fúngicas. El ergosterol es un componente importante de la membrana celular de los hongos. El efecto antimicótico se basa en la inhibición de la síntesis de ergosterol.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco inalterado se alcanzan entre las 2 y 5 horas después de la administración oral de la cápsula. La biodisponibilidad oral absoluta de itraconazol es de aproximadamente el 55%. La biodisponibilidad oral es máxima cuando las cápsulas son ingeridas inmediatamente después de una comida completa.

La absorción de itraconazol es dependiente del pH gástrico y se reduce cuando se toma junto a medicamentos antiácidos o en pacientes con aclorhidria (ver sección 4.4 y 4.5). La absorción aumenta con comidas/bebidas ácidas que reducen el pH (ver sección 4.5).

Cuando se administra la misma dosis de medicamento, la exposición a itraconazol es menor con la formulación en cápsulas que con la solución oral (ver sección 4.4).

Distribución

Ambos, itraconazol e hidroxiiitraconazol se unen en $>99\%$ a las proteínas plasmáticas. Itraconazol se distribuye en un gran volumen de distribución (> 700 l), lo que sugiere una amplia distribución en los tejidos. Las concentraciones en los tejidos como la piel, pulmón, riñón, hígado, huesos, estómago, bazo y músculo superan a las del plasma. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son menores que en el plasma, pero se ha demostrado su eficacia contra las infecciones en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo o biotransformación

Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado dando lugar a un gran número de metabolitos. Los estudios *in vitro* han demostrado que el CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo de itraconazol. El metabolito principal es el hidroxiiitraconazol, el cual posee actividad antifúngica *in vitro* comparable a itraconazol; las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el doble que las de itraconazol.

Eliminación

La vida media de itraconazol generalmente varía de 16 a 28 horas tras una dosis única. El aclaramiento plasmático total tras una administración intravenosa es de 278 ml/min. El aclaramiento disminuye a dosis

altas debido a la saturación del metabolismo hepático. Itraconazol se excreta principalmente como un metabolito inactivo en la orina (35%) y en heces (54%) durante una semana tras una dosis de la solución oral. La excreción renal de itraconazol y el metabolito activo hidroxí-itraconazol representan menos del 1% de una dosis intravenosa. Tras la administración de una dosis oral radiomarcada, la excreción fecal del medicamento de la fracción inalterada oscila entre el 3% y el 18% de la dosis.

Dado que la redistribución de itraconazol desde los tejidos queratinizados parece ser insignificante, se puede asumir que itraconazol se elimina de estos tejidos mediante la regeneración epidérmica. Aunque itraconazol ya no puede detectarse en plasma dentro de los 7 días posteriores al final del tratamiento, se mantienen concentraciones terapéuticas en la piel durante 2–4 semanas tras un período de tratamiento de 4 semanas. Los niveles de itraconazol pueden detectarse en las uñas ya a la semana de iniciado el tratamiento; tras la finalización de un período de tratamiento de 3 meses, los niveles terapéuticos siguen siendo detectables en las uñas durante al menos 6 meses.

Dosis múltiples

Itraconazol se acumula en el plasma durante una dosis múltiple. Generalmente, se alcanza concentraciones estables en el equilibrio en unos 15 días, con valores de C_{max} de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/ml tras una administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg 2 veces al día, respectivamente. La vida media de itraconazol generalmente oscila entre 34 y 42 horas en una administración de dosis repetida. Una vez que se suspende el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen hasta niveles indetectables en un plazo de 7 y 14 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes cirróticos, a los que se le administró una dosis única de 100 mg cápsula de itraconazol, hubo una reducción significativa en la C_{max} media (47%) y se duplicó la semivida de eliminación (37 ± 17 horas frente a 16 ± 5 horas) frente a sujetos sanos. Sin embargo, la exposición total a itraconazol, basada en el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), fue similar en ambos grupos. No hay datos disponibles sobre el uso de itraconazol a largo plazo en pacientes cirróticos.

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.

Población pediátrica

Solo se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol en niños y adolescentes. Se realizaron estudios farmacocinéticos clínicos en niños y adolescentes de entre 5 meses y 17 años con cápsulas de itraconazol, solución oral y formulación intravenosa.

La dosis individual de las cápsulas y de la solución oral varió entre 1,5 y 12,5 mg/kg de peso corporal/día, administrada una o dos veces al día. La formulación intravenosa se administró como una perfusión única de 2,5 mg/kg de peso corporal, o como una perfusión de 2,5 mg/kg de peso corporal una o dos veces al día. Con la misma dosis diaria, las concentraciones máximas y mínimas obtenidas con la administración dos veces al día, en comparación con la administración una vez al día, fueron comparables a las observadas en adultos con la administración una vez al día. No se observó una dependencia significativa de la edad en el AUC de itraconazol ni en el aclaramiento corporal total, aunque se detectó una asociación débil entre la edad y el volumen de distribución del itraconazol, la C_{max} y la constante de eliminación terminal. El aclaramiento aparente del itraconazol y el volumen de distribución parecen depender del peso corporal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos sobre itraconazol no revelaron indicios de genotoxicidad, carcinogenicidad primaria

ni alteración de la fertilidad. A dosis de 40 y 80 mg/kg/día en ratas (de 1 a 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD] determinada en mg/m²/día), se observaron efectos en la corteza suprarrenal, hígado y sistema fagocítico mononuclear. No obstante, estos hallazgos parecen tener baja relevancia para el uso clínico previsto. En perros jóvenes tras administración crónica, se observó una disminución global de la densidad mineral ósea; en ratas se detectó disminución de la actividad de la placa ósea, adelgazamiento de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas a dosis de hasta 13 mg/kg/día (machos) y 52 mg/kg/día (hembras), ni en ratones a dosis de hasta 80 mg/kg/día (equivalente a 1 vez MRHD en mg/m²/día).

Itraconazol fue sometido a una serie de ensayos estándar de seguridad preclínica.

Los estudios de toxicidad aguda realizados en ratones, ratas, cobayas y perros indican un amplio margen de seguridad. Los estudios de toxicidad tras la administración a largo plazo en ratas y perros mostraron los distintos órganos o tejidos en los que itraconazol ejerce principalmente efectos tóxicos:

la corteza suprarrenal, el hígado y el sistema fagocítico mononuclear; asimismo, se produjeron alteraciones del metabolismo lipídico que se manifestaron en forma de células xantomatosas en diversos órganos. Tras la administración de dosis elevadas, la corteza suprarrenal mostró histológicamente una tumefacción reversible con hipertrofia celular de las *zonas reticularis* y *fasciculata*, que en ocasiones se asoció a adelgazamiento de la *zona glomerulosa*. A dosis elevadas se identificaron cambios reversibles en el hígado. Se observaron alteraciones leves en las células sinusoidales y vacuolización de los hepatocitos, lo que indica una disfunción celular, aunque sin evidencia de hepatitis ni necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del sistema fagocítico mononuclear se caracterizaron principalmente por la presencia de macrófagos con cantidades aumentadas de material proteico en diversos tejidos parenquimatosos.

No existe evidencia de potencial mutagénico para el itraconazol. No se observaron efectos carcinogénicos primarios en ratones ni en ratas hembra. En ratas macho se observó una mayor incidencia de sarcomas de tejidos blandos, atribuible a un incremento de reacciones inflamatorias crónicas no neoplásicas del tejido conectivo como resultado del aumento de los niveles de colesterol y de los depósitos de colesterol en dicho tejido. La incidencia tumoral global en las ratas tratadas fue comparable a la del grupo control.

No se observó evidencia de un efecto primario sobre la fertilidad durante el tratamiento con itraconazol. Se determinó que el itraconazol, a dosis elevadas, provoca un aumento dependiente de la dosis de toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones. En ratas, la teratogenicidad se manifestó principalmente en forma de malformaciones esqueléticas; en ratones, en forma de encefaloceles y macroglosia. No se observaron efectos similares en conejos (dosis: hasta 80 mg/kg). En los estudios de desarrollo peri- y posnatal no se detectaron efectos, excepto una ligera reducción del peso de las crías en el grupo de 80 mg/kg, debida a una menor ingesta de alimento y ganancia de peso de las madres. No se observaron malformaciones.

Tras la administración a largo plazo de itraconazol en perros jóvenes, se observó una disminución del contenido mineral óseo.

En tres estudios toxicológicos realizados en ratas, itraconazol causó daño óseo, que incluyó una reducción de la actividad de la placa de crecimiento, adelgazamiento de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.

Toxicología reproductiva

Se determinó que itraconazol, administrado en ratas a partir de dosis de 40 mg/kg/día y en ratones a partir de 80 mg/kg/día (ambas equivalentes a 1 vez la dosis máxima recomendada en humanos, basada en mg/m²/día), provoca un aumento dependiente de la dosis de la toxicidad materna, la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En ratas, la teratogenicidad se manifestó principalmente en forma de malformaciones esqueléticas, mientras que en ratones se observó en forma de encefaloceles y macroglosia. En conejos, no se identificaron efectos teratogénicos a dosis de hasta 80 mg/kg/día (4 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m²/día).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esferas de azúcar (constituidas por almidón de maíz y sacarosa)

Poloxámero 188

Polaxámero 188 micronizado

Hipromelosa.

Cápsula dura de gelatina: gelatina, índigo de carmín (E132), amarillo de quinoleína (E104) (contiene sodio) y dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con 7, 14 ó 100 (envase clínico) cápsulas en blíster de Aluminio/Aluminio.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Centro Empresarial Parque Norte

Edificio Roble

C/ Serrano Galvache, 56

28033 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.775

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

Fecha de la primera autorización: 04/noviembre/2003

Fecha de la última renovación: 04/noviembre /2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2025

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