

## FICHA TECNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol STADA 100 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de itraconazol.

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

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

- Candidiasis vulvovaginal.
- Candidiasis oral.
- Dermatomicosis.
- Pitiriasis versicolor.
- Onicomycosis causada por dermatofitos y/o levaduras.
- Candidiasis sistémica.
- Infecciones criptococales (incluyendo meningitis criptocócica). En pacientes inmunodeprimidos que sufren criptococosis y en pacientes con criptococosis del SNC, itraconazol está indicado sólo si la terapia inicial recomendada normalmente parece ser inapropiada o inefectiva.
- Histoplasmosis.
- Aspergilosis. Itraconazol puede usarse para tratar a pacientes con aspergilosis invasiva y refractarios o intolerantes a Anfotericina B.

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: Vía oral.

Para obtener una máxima absorción del medicamento, itraconazol debe administrarse inmediatamente después de una comida. Las cápsulas deben tragarse enteras.

INDICACIONES	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Infecciones ginecológicas: - Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día ó 200 mg 1 vez/día	1 día 3 días
Indicaciones dermatológicas/oftálmicas: - Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
- Dermatomicosis	200 mg 1 vez/día ó 100 mg 1 vez/día	7 días ó 15 días <sup>1</sup>
- Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días <sup>2</sup>

<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 periodo 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	DOSIS	DURACIÓN MEDIA	COMENTARIOS
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2-5 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de infección

Candidiasis	100-200 mg 1 vez/día	3 semanas- 7 meses	diseminada
Criptococosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	10 semanas	Terapia de mantenimiento (casos meníngeos): 200 mg una vez al día
Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día	2-6 meses	
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	8 meses	

#### Acidez gástrica disminuida

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

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

#### **Uso en niños**

Itraconazol no debería administrarse a niños dado que los datos clínicos sobre el uso pediátrico de este producto son limitados (ver sección 4.3)

#### **Uso en pacientes ancianos**

No recomendado.

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

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

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

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a itraconazol o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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.).

*Niños:* la experiencia con itraconazol en pacientes pediátricos es limitada; por lo tanto no debe administrarse a niños a menos que los beneficios esperados superen los riesgos (ver sección 4.2).

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 ergot tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptán.
- Nisoldipino.

### **4.4. Advertencias y precauciones**

En un estudio con itraconazol intravenoso en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Este desapareció antes de la siguiente infusión. Se desconoce la importancia clínica de estos hechos en el uso oral de itraconazol.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo e itraconazol 100 mg se ha asociado con informes de insuficiencia cardiaca congestiva. La insuficiencia cardiaca fue más frecuentemente comunicada entre informes espontáneos de dosis diaria total de 400 mg que entre aquellos de dosis diarias totales más bajas, lo cual sugiere que el riesgo de insuficiencia cardiaca puede incrementarse con la dosis diaria total de itraconazol.

Los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrópico negativo que puede sumarse al de itraconazol (ver sección 4.5).

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

Las mujeres en edad fértil tienen que usar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta 4 semanas después del tratamiento con itraconazol (ver sección 4.6).

*Acidez gástrica disminuida:* la acidez gástrica disminuida dificulta la absorción de itraconazol. En pacientes que están recibiendo tratamiento con fármacos que neutralizan la acidez del estómago (p.ej. hidróxido de aluminio), estos medicamentos deben administrarse dos o más horas antes de itraconazol. En pacientes con aclorhidria, tales como algunos enfermos de SIDA y pacientes que reciben supresores de la secreción ácida tales como antagonistas- $H_2$  o inhibidores de la bomba de protones, itraconazol debe tomarse con un refresco de cola.

Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal, con el uso de itraconazol. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa o que recibieron tratamiento para infecciones sistémicas y pacientes con otras enfermedades 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 algunos casos 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 la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. Si los pacientes presentan alguno de estos síntomas hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con aumento de los enzimas hepáticos o enfermedad hepática activa, o en los que se hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados superen al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar los enzimas hepáticos.

*Insuficiencia hepática:* Itraconazol se metaboliza fundamentalmente en el hígado. La biodisponibilidad por vía oral de itraconazol en pacientes con cirrosis resulta ligeramente disminuida. La semivida terminal se incrementa significativamente. Se deben monitorizar los niveles plasmáticos de itraconazol y ajustar la dosis si es necesario.

Si se manifiesta neuropatía atribuible a itraconazol, deberá suspenderse el tratamiento.

*Insuficiencia renal:* la biodisponibilidad de itraconazol por vía oral en pacientes con insuficiencia renal está ligeramente disminuida. Se deben monitorizar los niveles plasmáticos de itraconazol y ajustar la dosis si es necesario.

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agente antifúngicos azoles. Se debe prescribir con precaución itraconazol cápsulas a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

En algunos pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con neutropenia, SIDA o trasplante de órgano) la biodisponibilidad oral de itraconazol puede verse disminuida.

Se deberá tener precaución cuando se administre de forma concomitante itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio (ver sección 4.5).

**Pacientes con micosis sistémicas potencialmente fatales:** Debido a las propiedades farmacocinéticas de itraconazol (ver sección 5.2) no se recomienda la administración por vía oral como tratamiento inicial de micosis sistémicas potencialmente mortales.

**Pacientes con SIDA:** En pacientes con SIDA tratados de micosis sistémicas como esporotricosis, blastomicosis o criptococosis, y con riesgo de recaída, se debe considerar la necesidad de mantener la terapia en curso.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con patologías hereditarias raras de intolerancia a la fructosa o malabsorción de la sacarosa-isomaltosa o la glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

##### Medicamentos que afectan la absorción de itraconazol:

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

##### Medicamentos que afectan el metabolismo de itraconazol:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4.

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

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

##### Efectos de itraconazol sobre el metabolismo de otros medicamentos:

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

##### *Los siguientes medicamentos están contraindicados con itraconazol:*

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

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

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

- Anticoagulantes orales.
- Inhibidores de la proteasa del VIH, tales como ritonavir, indinavir, saquinavir.
- Ciertos agentes antineoplásicos, tales como busulfán, docetaxel y trimetrexato y alcaloides de la vinca.
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4, tales como dihidropiridinas y verapamilo.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus).
- Ciertos glucocorticoesteroides, tales como budesonida, dexametasona, flucicasona y metilprednisolona.
- Digoxina (vía de inhibición de P-glicoproteína).
- Otros: cilostazol, disopiramida, carbamacepina, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam iv, rifabutin, elastina, repaglinida, fentanilo, halofantrina, reboxetina, loperamida. Quedarán establecidos la importancia del incremento de concentración

y la relevancia clínica de estos cambios durante la coadministración con itraconazol.

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

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

Efecto sobre la unión a proteínas:

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

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

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

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

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

**Mujeres en edad fértil**

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

**Lactancia**

En la leche materna se excreta una pequeña cantidad de itraconazol. No debe utilizarse itraconazol durante la lactancia.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**4.8. Reacciones adversas**

Aproximadamente el 9% de los pacientes que están tomando itraconazol sufrirán reacciones adversas. La incidencia de reacciones adversas fue mayor (aproximadamente un 15%) en pacientes que reciben tratamientos de larga duración (aproximadamente 1 mes), especialmente en los continuos. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron de origen gastrointestinal, hepático y dermatológico.

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

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ); Muy raros ( $< 1/10000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Reacciones Adversas</b>	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Muy raros</i>	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Muy raros</i>	Edema angioneurótico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide

<i>Desconocido</i>	Enfermedad del suero, hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Muy raros</i>	Hipocalemia, hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy raros</i>	Dolor de cabeza, neuropatía periférica, mareos
<i>Desconocido</i>	Parestesia, hipoestesia
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Muy raros</i>	Alteración de la visión, incluyendo visión borrosa y diplopía
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Muy raros</i>	Tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Desconocido</i>	Insuficiencia cardiaca congestiva
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Desconocido</i>	Edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuentes</i>	Disgeusia
<i>Muy raros</i>	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, diarrea, dispepsia, estreñimiento
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hepatitis, hiperbilirrubinemia
<i>Muy raros</i>	Aumento de las enzimas hepáticas
<i>Desconocido</i>	Hepatotoxicidad, insuficiencia hepática aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Muy raros</i>	Exantema, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, fotosensibilidad
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Muy raros</i>	Mialgia, artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Muy raros</i>	Polaquiuria, incontinencia urinaria
<b>Trastornos del aparato reproductor y la mama</b>	
<i>Muy raros</i>	Trastornos menstruales y disfunción eréctil
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Edema

#### 4.9. Sobredosis

No hay datos disponibles. En caso de intoxicación accidental, deberán tomarse medidas de apoyo, incluido lavado gástrico, dentro de la primera hora después de la ingestión. Si se considera apropiado se puede administrar carbón activado. Itraconazol no puede eliminarse por hemodiálisis y no existe ningún antídoto específico.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicótico para uso sistémico, derivado de triazol.  
 Código ATC: J02AC02.

#### Modo de acción:

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

#### Relación Farmacocinética/Farmacodinamia:

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

#### Mecanismos de resistencia:

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

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

#### Puntos de corte:

Todavía no se han establecido puntos de corte para itraconazol en hongos utilizando los métodos EUCAST.

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

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

La susceptibilidad *in vitro* de los hongos a itraconazol depende el tamaño del inóculo, temperatura de incubación, fase de crecimiento del hongo y medio de cultivo utilizados. Por estas razones, la concentración mínima inhibitoria de itraconazol puede variar ampliamente. La susceptibilidad que aparece en la tabla que se adjunta a continuación está basada en MIC90 < 1 mg itraconazol/l. No hay correlación entre susceptibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

<b>Especies comúnmente susceptibles</b>
<i>Aspergillus spp.</i> <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea spp.</i> <sup>1</sup>
<i>Geotrichum spp.</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Malassezia (antiguamente Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporium spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>

<i>Penicillium marneffei</i> <sup>1</sup>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton spp.</i>
<i>Trichosporon spp.</i>
<b>Especies para las cuales adquirir resistencia 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 inherentemente resistentes</b>
<i>Absidia spp.</i>
<i>Fusarium spp.</i>
<i>Mucor spp.</i>
<i>Rhizomucor spp.</i>
<i>Rhizopus spp.</i>
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis spp.</i>

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

<sup>2</sup> Se han comunicado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol.

<sup>3</sup> Susceptibilidad intermedia natural.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Características farmacocinéticas generales*

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

### *Absorción*

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

### *Distribución*

La mayoría de itraconazol en plasma se une a proteínas (99,8%) con la albúmina como principal componente de unión (99,6% para el hidroxí-metabolito). También tiene una marcada afinidad por los lípidos. Solamente el 0,2% del itraconazol en plasma está presente como medicamento libre. Itraconazol está distribuido en un gran volumen de distribución en el cuerpo (>700 l), lo que explica su gran distribución en los tejidos: las concentraciones en plasma en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos o tres veces superiores a las correspondientes concentraciones plasmáticas. Las relaciones cerebro/plasma fueron aproximadamente 1 cuando se midieron en perros sabuesos. La absorción en tejidos queratínicos, especialmente la piel, es hasta cuatro veces superior a la del plasma.

### *Biotransformación*

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

itraconazol son aproximadamente dos veces las de itraconazol.

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

#### *Eliminación*

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

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

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

#### *Poblaciones especiales*

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

No hay datos disponibles en paciente cirróticos durante el uso a largo plazo de itraconazol. (Ver sección 4.2. y sección 4.4).

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Contenido de la cápsula:

Esferas azucaradas (almidón de maíz y sacarosa)

Poloxámero 188

Hipromelosa 6 cP

#### Tapa/cuerpo de la cápsula:

Gelatina

Carmin de índigo (E 132)

Amarillo de quinolina (E 104)

Dióxido de titanio (E 171)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

Blíster de aluminio/aluminio.

Envases de 6, 7, 14 y 18 cápsulas.

Envases de 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

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

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

Abril 2013

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