

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itraconazol NORMON 100 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de itraconazol.

Excipiente: Cada cápsula dura contiene 224,31 mg de sacarosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de gelatina, del nº 0, cuerpo y tapa de color verde opaco, conteniendo gránulos micro esféricos de color beige-amarillento.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

1. Candidiasis vulvovaginal
2. Pitiriasis versicolor
3. Dermatofitosis causadas por microorganismos sensibles al itraconazol
4. Candidiasis oral
5. Queratitis fúngica
6. Micosis sistémicas
7. Onicomycosis

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

Micosis superficiales	Dosis	Duración del tratamiento
-Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día o 200 mg 1 vez/día	1 día o 3 días
-Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
-Dermatofitosis causada por microorganismos susceptibles a itraconazol	100 mg 1 vez/día o 200 mg 1 vez/día	15 días o 7 días
- <i>Tinea pedis</i> , <i>Tinea manuum</i>	100 mg 1 vez/día o	30 días o

	200 mg 2 veces/día	7 días
- Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días
En algunos pacientes inmunocomprometidos (p. ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados), la biodisponibilidad del 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.

<b>Onicomycosis causadas por dermatofitos y/o levaduras</b>									
<b>Tratamiento pulsátil</b>				<b>Dosis y duración del tratamiento</b>					
				<p>El tratamiento pulsátil consiste en la siguiente pauta de administración: 2 cápsulas duras 2 veces al día durante una semana (equivalente a 400 mg de itraconazol al día).</p> <p>Los tratamientos pulsátiles se separan siempre por intervalos de tres semanas sin tratamiento (ver tabla a continuación).</p> <p>La respuesta clínica llegará a evidenciarse con el crecimiento de las uñas, después de la discontinuación del tratamiento.</p>					
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				
<b>Tratamiento continuo</b>		<b>Dosis</b>				<b>Duración del tratamiento</b>			
Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos		200 mg 1 vez/día				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 micosis superficiales, y 6 a 9 meses después de terminar el tratamiento en infecciones de las uñas.

<b>Micosis sistémicas</b>	<b>Dosis*</b>	<b>Duración media del tratamiento</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
Tratamiento de la aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2-5 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en pacientes con enfermedad invasiva o diseminada
Tratamiento de la candidiasis	100-200 mg 1 vez/día	3 semanas - 7 meses	En caso de enfermedad invasiva o diseminada, aumentar a 2 veces/día (mañana y noche) 2 cápsulas duras (equivalente a 400 mg de itraconazol al día).
Tratamiento de la criptococcosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	2 meses-1 año	
Tratamiento de la meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día	2 meses-1 año	Terapia de mantenimiento, ver sección 4.4
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día-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	12 meses	
Tratamiento de la paracoccidioidomicosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	No se dispone de datos sobre eficacia de itraconazol cápsulas a las dosis indicadas de tratamiento de paracoccidioidomicosis en pacientes con SIDA.
Tratamiento de la cromomicosis	100-200 mg 1 vez/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg 1 vez/día - 200	6 meses	

	mg 2 veces/día		
--	----------------	--	--

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

## **Grupos especiales de pacientes**

### **Población pediátrica**

No se recomienda el uso de itraconazol cápsulas en niños y adolescentes a menos que el balance beneficio/riesgo sea favorable (ver sección 4.4).

### **Pacientes de edad avanzada**

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

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

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

### **Pacientes con insuficiencia renal**

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

### **Forma de administración**

Itraconazol cápsulas debe administrarse por vía oral inmediatamente después de una comida para obtener una máxima absorción. Las cápsulas deben tragarse enteras.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Itraconazol Normon 100 mg cápsulas duras está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al itraconazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Itraconazol cápsulas no debe ser administrado en pacientes con evidencia de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o historial de ICC, excepto para el tratamiento de afecciones potencialmente fatales u otras infecciones graves (ver sección 4.4.).
- Itraconazol cápsulas no debe usarse durante el embarazo (salvo en casos en los que esté en peligro la vida). Ver sección 4.6.

- Las mujeres en edad fértil que utilicen itraconazol cápsulas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Se debe evitar el embarazo hasta la siguiente menstruación después de la finalización del tratamiento con itraconazol cápsulas.
- La administración conjunta de varios sustratos del CYP3A4 está contraindicada con itraconazol cápsulas. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causados por la administración conjunta con itraconazol, puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos hasta el punto de que puede ocurrir una situación potencialmente grave. Por ejemplo, el aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos de estos medicamentos puede conducir a una prolongación del intervalo QT y a taquiarritmias ventriculares, incluida la aparición de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal. En la sección 4.5 se listan ejemplos específicos:
  - Entre ellos figuran los siguientes:

<b>Analgésicos; Anestésicos</b>		
Alcaloides ergotamínicos (p. ej. dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)		
<b>Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos; Antimicóticos para uso sistémico</b>		
Isavuconazol		
<b>Antihelmínticos; Antiprotozoarios</b>		
Halofantrina		
<b>Antihistamínicos para uso sistémico</b>		
Astemizol	Mizolastina	Terfenadina
<b>Agentes antineoplásicos</b>		
Irinotecán	Venetoclax (en pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo de inicio y la fase de ajuste de dosis de venetoclax)	
<b>Agentes antitrombóticos</b>		
Dabigatrán	Ticagrelor	
<b>Antivirales para uso sistémico</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o sin dasabuvir)		
<b>Sistema cardiovascular (agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antihipertensivos; agentes betabloqueantes; bloqueadores de los canales de calcio; tratamiento cardiaco; diuréticos)</b>		
Aliskiren	Eplerenona	Quinidina
Bepridil	Finerenona	Ranolazina
Disopiramida	Ivabradina	Sildenafil (hipertensión pulmonar)
Dofetilida	Lercanidipino	

Dronedarona	Nisoldipino	
<b>Medicamentos gastrointestinales, incluyendo antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales; antieméticos y antináuseas; medicamentos para el estreñimiento; medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales</b>		
Cisaprida	Domperidona	Naloxegol
<b>Inmunosupresores</b>		
Voclosporina		
<b>Agentes reguladores de lípidos</b>		
Lovastatina	Lomitapida	Simvastatina
<b>Psicoanalépticos; psicolépticos (p. ej., antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos)</b>		
Lurasidona	Pimozida	Sertindol
Midazolam (oral)	Quetiapina	Triazolam
<b>Urológicos</b>		
Avanafil	Darifenacina	Solifenacina (en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave)
Dapoxetina	Fesoterodina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave).	Vardenafil (en pacientes mayores de 75 años).
<b>Otros medicamentos y otras sustancias</b>		
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).	
--	--------------------------------	--

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

##### Hipersensibilidad cruzada

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

##### Efectos cardíacos

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

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

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

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

##### Efectos hepáticos

Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de fallo hepático agudo de desenlace mortal, con el uso de itraconazol. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por

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

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

En pacientes con las enzimas hepáticas elevadas o anormales o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, se desaconseja encarecidamente iniciar el tratamiento con itraconazol cápsulas a menos que la situación sea grave o amenace la vida del paciente y los beneficios esperados superen los riesgos. Se recomienda supervisar la función hepática en pacientes con antecedentes de alteraciones en la función hepática o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos. (Ver sección 5.2).

#### Acidez gástrica disminuida

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

#### Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de itraconazol en pacientes pediátricos menores de 18 años (ver secciones 4.8 y 5.2). El uso de itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos no está recomendado a menos que el balance beneficio/riesgo sea favorable.

#### Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol cápsulas en pacientes de edad avanzada son limitados. Itraconazol cápsulas no debe utilizarse en estos pacientes salvo que el posible beneficio supere los posibles riesgos. En general, se recomienda tener en cuenta la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada de manera que refleje la mayor frecuencia de

disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Los datos disponibles sobre el uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal son limitados.

La exposición de itraconazol puede ser menor en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha observado una gran variabilidad interindividual cuando estos pacientes tomaron itraconazol en forma de cápsulas (ver sección 5.2).

Se debe tener precaución cuando este medicamento se administre en esta población de pacientes y se puede considerar un ajuste de dosis.

#### *Pérdida auditiva*

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

#### *Pacientes inmunocomprometidos*

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

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

#### *Pacientes con SIDA*

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

#### *Neuropatía*

Si se manifiesta neuropatía atribuible a itraconazol cápsulas, se debe suspender el tratamiento.

#### *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, 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.

### Resistencia cruzada

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

### *Intercambiabilidad*

No se recomienda emplear itraconazol cápsulas e itraconazol solución oral de manera intercambiable. Esto se debe a que la exposición al medicamento es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis de medicamento.

### *Potencial de interacción*

La administración concomitante de ciertos medicamentos con itraconazol puede dar lugar a cambios en la eficacia de itraconazol y/o el medicamento administrado conjuntamente. Por ejemplo, el uso de itraconazol con agentes inductores del CYP3A4 puede conducir a niveles plasmáticos subterapéuticos de itraconazol y, de este modo, al fracaso del tratamiento. Además, el uso de itraconazol con algunos sustratos de CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos y a efectos adversos graves y/o potencialmente mortales, como la prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, incluyendo casos de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal. El médico prescriptor debe consultar la ficha técnica del medicamento administrado conjuntamente para obtener más información sobre los efectos adversos graves o potencialmente mortales que podrían producirse en caso de aumento de las concentraciones plasmáticas de ese medicamento. Los medicamentos que están contraindicados, que no se recomiendan o que se recomienda usar con precaución con itraconazol están listados en la sección 4.3 Contraindicaciones y en la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

### *Alteraciones del metabolismo de carbohidratos*

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otros medicamentos que se metabolizan por esta vía o que modifican la actividad del CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética de itraconazol. Itraconazol es un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor de la glicoproteína-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Itraconazol puede modificar la farmacocinética de otros medicamentos que comparten esta ruta 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. Para más información, consulte la información de prescripción del medicamento con el que interactúa.

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 las 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 afectar a la concentración plasmática de itraconazol, presentados por clase de medicamento.

Ejemplos de medicamentos por clase (por vía oral [VO] en dosis única, a 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)
<b>Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos</b>		
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 <sub>máx</sub> de itraconazol ↓ 71 %, AUC ↓ 74 %	No recomendado

Ciprofloxacino VO 500 mg 2 veces/día	C <sub>máx</sub> de itraconazol ↑ 53 %, AUC ↑ 82 %	Usar con precaución
Eritromicina 1 g	C <sub>máx</sub> de itraconazol ↑ 44 %, AUC ↑ 36 %	Usar con precaución
Claritromicina VO 500 mg 2 veces/día	C <sub>máx</sub> de itraconazol ↑ 90 %, AUC ↑ 92 %	Usar con precaución
<b>Antiepilépticos</b>		
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 <sub>máx</sub> de itraconazol ↓ 83 %, AUC ↓ 93 % C <sub>máx</sub> de hidroxí-itraconazol ↓ 84 %, AUC ↓ 95 %	No recomendado
<b>Agentes antineoplásicos</b>		
Idelalisib	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que idelalisib aumente las concentraciones de itraconazol.	Usar con precaución
<b>Antivirales para uso sistémico</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o sin dasabuvir)	Aunque no se han estudiado directamente, se espera que estos medicamentos aumenten las concentraciones de itraconazol.	Contraindicado
Efavirenz 600 mg	C <sub>máx</sub> de itraconazol ↓ 37 %, AUC ↓ 39 %, C <sub>máx</sub> de hidroxí-itraconazol ↓ 35 %, AUC ↓ 37 %	No recomendado
Nevirapina VO 200 mg 1 vez/día	C <sub>máx</sub> 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, se espera que estos medicamentos aumenten las concentraciones de itraconazol.	Usar con precaución
Indinavir VO 800 mg 3 veces/día	↑ concentración de itraconazol	Usar con precaución
<b>Bloqueadores de los canales de calcio</b>		
Diltiazem	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que diltiazem aumente la concentración de itraconazol.	Usar con precaución
<b>Medicamentos para los trastornos relacionados con la acidez</b>		
Antiácidos (aluminio, calcio, magnesio o bicarbonato de sodio), antagonistas del receptor-H <sub>2</sub> (p. ej., cimetidina, ranitidina), inhibidores de la bomba de protones (p. ej., lansoprazol, omeprazol, rabeprazol)	C <sub>máx</sub> de itraconazol ↓, AUC ↓	Usar con precaución
<b>Aparato respiratorio: otros medicamentos para el aparato</b>		

<b>respiratorio</b>		
Lumacaftor/ivacaftor VO 200/250 mg 2 veces/día	Concentración de itraconazol ↓	No recomendado
<b>Otros medicamentos</b>		
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, a 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)
<b>Analgésicos; Anestésicos</b>		
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 <sub>máx</sub> ↑ 45 %, AUC ↑ 2,4 veces	Usar con precaución
Oxicodona IV 0,1 mg/kg	Oxicodona IV: AUC ↑ 51 %	Usar con precaución
<b>Antibacterianos para uso sistémico; Antimicobacterianos; Antimicóticos para uso sistémico</b>		
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	Usar con precaución

	concentraciones de delamanida.	
<b>Antiepilépticos</b>		
Carbamazepina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de carbamazepina.	No recomendado
<b>Antinflamatorios y medicamentos antirreumáticos</b>		
Meloxicam 15 mg	$C_{\text{máx}}$ de meloxicam ↓ 64 %, AUC ↓ 37 %	Usar con precaución
<b>Antihelmínticos; Antiprotozoarios</b>		
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	$C_{\text{máx}}$ de quinina ↔, AUC ↑ 96 %	Usar con precaución
<b>Antihistamínicos para uso sistémico</b>		
Astemizol, mizolastina, terfenadina	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos*.	Contraindicado
Ebastina 20 mg	$C_{\text{máx}}$ de ebastina ↑ 2,5 veces, AUC ↑ 6,2 veces $C_{\text{máx}}$ 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
<b>Agentes antineoplásicos</b>		
Irinotecán	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 a 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 para cabazitaxel 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 <sub>máx</sub> de cobimetinib ↑ 3,2 veces, AUC ↑ 6,7 veces	No recomendado
Entrectinib	C <sub>máx</sub> de entrectinib ↑ 73 %, AUC ↑ 6,0 veces	No recomendado
Olaparib 100 mg	C <sub>máx</sub> de olaparib ↑ 40 %, AUC ↑ 2,7 veces	No recomendado
Talazoparib	C <sub>máx</sub> 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
Busulfán 1 mg/kg cada 6 horas	C <sub>máx</sub> de busulfán ↑, AUC ↑	Usar con precaución
Gefitinib 250 mg	C <sub>máx</sub> de gefitinib 250 mg ↑, AUC ↑ 78 %	Usar con precaución
Pemigatinib	C <sub>máx</sub> de pemigatinib ↑ 17 %, AUC ↑ 91 %	Usar con precaución
<b>Agentes antitrombóticos</b>		
Dabigatrán, ticagrelor	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Apixabán, edoxabán, rivaroxabán, 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	Usar con precaución

	medicamentos.	
<b>Antivirales para uso sistémico</b>		
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (con o sin dasabuvir)	Itraconazol puede aumentar las concentraciones de paritaprevir.	Contraindicado
Elbasvir/grazoprevir, tenofovir alafenamida fumarato (TAF), tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	No recomendado
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 <sub>máx</sub> de indinavir ↔, AUC ↑	Usar con precaución
<b>Sistema cardiovascular (agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; antihipertensivos; agentes betabloqueantes; bloqueadores de los canales de calcio; tratamiento cardiaco; diuréticos)</b>		
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 <sub>máx</sub> de aliskiren ↑ 5,8 veces, AUC ↑ 6,5 veces	Contraindicado
Quinidina 100 mg	C <sub>máx</sub> de quinidina ↑ 59 %, AUC ↑ 2,4 veces	Contraindicado
Felodipino 5 mg	C <sub>máx</sub> 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 estos medicamentos.	Usar con precaución
Digoxina 0,5 mg	C <sub>máx</sub> de digoxina ↑ 34 %, AUC ↑ 68 %	Usar con precaución

Nadolol 30 mg	C <sub>máx</sub> de nadolol ↑ 4,7 veces, AUC ↑ 2,2 veces	Usar con precaución
<b>Corticosteroides para uso sistémico; medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias</b>		
Ciclesonida, salmeterol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de salmeterol y del metabolito activo de la ciclesonida.	No recomendado
Budesonida INH 1 mg UD	C <sub>máx</sub> 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 <sub>máx</sub> ↔, AUC ↑ 3,3 veces Dexametasona VO: C <sub>máx</sub> ↑ 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	Metilprednisolona C <sub>máx</sub> 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
<b>Medicamentos usados en diabetes</b>		
Repaglinida 0,25 mg	C <sub>máx</sub> 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
<b>Medicamentos gastrointestinales, incluidos antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales; antieméticos y antináuseas; medicamentos para el estreñimiento; medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales</b>		
Cisaprida, naloxegol	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Contraindicado
Domperidona 20 mg	C <sub>máx</sub> de domperidona ↑ 2,7 veces, AUC ↑ 3,2 veces	Contraindicado

Aprepitant, loperamida, netupitant	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
<b>Inmunosupresores</b>		
<b>Voclosporina</b>	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 estos medicamentos.	Usar con precaución
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1 vez/día	Concentración de tacrolimus IV ↑	Usar con precaución
<b>Agentes reguladores de lípidos</b>		
Lomitapida	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de lomitapida.	Contraindicado
Lovastatina 40 mg	$C_{máx}$ de lovastatina ↑ 14,5->20 veces, AUC ↑ >14,8 - >20 veces $C_{máx}$ de lovastatina ácida ↑ 11,5-13 veces, AUC ↑ 15,4-20 veces	Contraindicado
Simvastatina 40 mg	$C_{máx}$ de simvastatina ácida ↑ 17 veces, AUC ↑ 19 veces	Contraindicado
Atorvastatina	Atorvastatina ácida: $C_{máx}$ ↔ hasta ↑ 2,5 veces, AUC ↑ del 40 % a 3 veces	No recomendado
<b>Psicoanalépticos; psicolépticos (p. ej., antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos)</b>		
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	$C_{máx}$ de midazolam (oral) ↑ 2,5 a 3,4 veces, AUC ↑ 6,6 a 10,8 veces	Contraindicado
Triazolam 0,25 mg	$C_{máx}$ de triazolam ↑, AUC ↑	Contraindicado
Alprazolam 0,8 mg	$C_{máx}$ de alprazolam ↔, AUC ↑ 2,8 veces	Usar con precaución

Aripiprazol 3 mg	$C_{\text{máx}}$ de aripiprazol ↑ 19 %, AUC ↑ 48 %	Usar con precaución
Brotizolam 0,5 mg	$C_{\text{máx}}$ de brotizolam ↔, AUC ↑ 2,6 veces	Usar con precaución
Buspirona 10 mg	$C_{\text{máx}}$ de buspirona ↑ 13,4 veces, AUC ↑ 19,2 veces	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	$C_{\text{máx}}$ 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
<b>Aparato respiratorio: otros medicamentos para el aparato respiratorio</b>		
Lumacaftor/ivacaftor VO 200/250 mg 2 veces/día	$C_{\text{máx}}$ de ivacaftor ↑ 3,6 veces, AUC ↑ 4,3 veces $C_{\text{máx}}$ de lumacaftor ↔, AUC ↔	No recomendado
Ivacaftor	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de ivacaftor.	Usar con precaución
<b>Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital; otros medicamentos ginecológicos</b>		
Cabergolina, dienogest, ulipristal	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de estos medicamentos.	Usar con precaución
<b>Urológicos</b>		
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-hidroximetil-tolterodina.	Insuficiencia renal o hepática moderada o grave: contraindicado Insuficiencia renal o hepática leve: 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.
Vardenafilo	Aunque no se ha estudiado directamente, es probable que itraconazol aumente las concentraciones de vardenafilo.	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	$C_{\text{máx}}$ de oxibutinina $\uparrow$ 2 veces, AUC $\uparrow$ 2 veces $C_{\text{máx}}$ de N-desetiloxibutinina $\leftrightarrow$ , 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
<b>Otros medicamentos y otras sustancias</b>		
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 inhibidor 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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

.

##### Embarazo

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

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

Hay información limitada sobre el uso de itraconazol durante el embarazo. Durante la experiencia post-comercialización se han registrado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluían malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas así como malformaciones cromosómicas y malformaciones múltiples. No se ha establecido una relación causal con itraconazol.

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

##### Mujeres en edad fértil

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

## Lactancia

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

## Fertilidad

En la rata, itraconazol no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en machos o hembras en dosis que presentaban signos de toxicidad general (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto en humanos.

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

La influencia de Itraconazol NORMON sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria. Se debe tener en cuenta cuando se conducen vehículos y se maneja maquinaria, la posibilidad de que en algunos casos aparezcan reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva (ver sección 4.8).

### 4.8. Reacciones adversas

#### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia en el tratamiento con itraconazol cápsulas convencional identificadas durante los ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas fueron dolor de cabeza, dolor abdominal y náuseas. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones alérgicas graves, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, pancreatitis, hepatotoxicidad grave (incluidos casos de insuficiencia hepática aguda muy grave) y reacciones cutáneas graves. Ver relación tabulada de reacciones adversas para las frecuencias y para otras RAM observadas. Ver sección 4.4 para información adicional acerca de otros efectos graves.

*Listado tabulado de reacciones adversas* Las reacciones adversas enumeradas a continuación se han notificado en ensayos clínicos abiertos y doble ciego con itraconazol cápsulas convencional en los que han participado 8.499 pacientes para el tratamiento de la dermatomicosis u onicomycosis, y en notificaciones espontáneas.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas clasificadas según la clasificación de órganos del sistema. En cada clase de órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan por incidencia, utilizando el siguiente convenio:

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

<b>Reacciones adversas</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, rinitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Raras</i>	Leucopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad*
<i>Raras</i>	Reacciones anafilácticas, edema angioneurótico, enfermedad del suero

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Raras</i>	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Raras</i>	Hipoestesia, parestesia, disgeusia
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Raras</i>	Trastornos visuales (incluidas diplopía y visión borrosa)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Raras</i>	Pérdida auditiva permanente o transitoria*, tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Raras</i>	Insuficiencia cardiaca congestiva*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Raras</i>	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, náuseas
<i>Poco frecuentes</i>	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, flatulencia
<i>Raras</i>	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Función hepática anormal
<i>Raras</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda muy grave)*, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Urticaria, exantema, prurito
<i>Raras</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad, alopecia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Raras</i>	Polaquiuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos menstruales
<i>Raras</i>	Disfunción eréctil

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Raras</i>	Edema
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Raras	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

\* Ver sección 4.4.

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

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

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** granulocitopenia, trombocitopenia

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafilactoide

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hiperglucemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia

**Trastornos psiquiátricos:** estado confusional

**Trastornos del sistema nervioso:** neuropatía periférica (ver sección 4.4), mareos, somnolencia

**Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, taquicardia

**Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** edema pulmonar, disfonía, tos

**Trastornos gastrointestinales:** trastorno gastrointestinal

**Trastornos hepatobiliares:** insuficiencia hepática (ver sección 4.4), hepatitis, ictericia

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción eritematosa, hiperhidrosis

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** mialgia, artralgia

**Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, incontinencia urinaria

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** edema generalizado, edema facial, dolor en el pecho, pirexia, dolor, cansancio, escalofríos

**Exploraciones complementarias:** Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento de la aspartato aminotransferasa, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, Aumento de la urea en sangre, Aumento de la gamma-glutamilttransferasa, Aumento de las enzimas hepáticas, Análisis de orina anormal

*Población pediátrica*

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

Según los datos de seguridad agrupados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) comúnmente notificadas en pacientes pediátricos fueron dolor de cabeza (3,0%), vómitos (3,0%), dolor abdominal (2,4%), diarrea (2,4%), función hepática anormal (1,2%), hipotensión (1,2%), náuseas (1,2%) y urticaria (1,2%). En general, la naturaleza de las RAM en pacientes pediátricos es similar a la observada en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en los pacientes pediátricos.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, también se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo posterior a la comercialización. En cada tabla, la frecuencia de aparición se clasifica según el siguiente convenio:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )

Frecuente ( $> 1/100, < 1/10$ )

Poco frecuente ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluidos casos aislados

A continuación se presentan las reacciones adversas por categoría de frecuencia en función de la tasa de notificación espontánea.

#### **Trastornos del sistema inmunológico:**

Muy raras: enfermedad del suero, angioedema, reacción anafiláctica

#### **Enfermedades endocrinas**

Muy raras: pseudoaldosteronismo

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Muy raras: hipertrigliceridemia

#### **Trastornos del sistema nervioso:**

Muy raras: temblor

#### **Trastornos oculares:**

Muy raras: trastornos visuales (incluidas diplopía y visión borrosa)

#### **Trastornos del oído y del laberinto:**

Muy raras: pérdida auditiva permanente o transitoria

**Trastornos cardiacos:** insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia

**Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Muy raras: disnea

### **Trastornos gastrointestinales:**

Muy raras: Pancreatitis

### **Trastornos hepatobiliares:**

Muy raras: hepatotoxicidad grave (incluidos algunos casos de daño hepático agudo de desenlace mortal)

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, alopecia, fotosensibilidad

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Muy raras: aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

## **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

## **4.9. Sobredosis**

### **Síntomas y signos**

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

### **Tratamiento**

En caso de sobredosis, se deben emplear medidas de apoyo. El itraconazol no puede eliminarse mediante hemodiálisis. No se dispone de ningún antídoto específico.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

*Código ATC:* J02AC02.

### **Mecanismo de acción:**

Itraconazol inhibe la 14 $\alpha$ -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:

Los puntos de corte para itraconazol han sido establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en el documento breakpoints for antifungal agents, versión 10.0, válido desde el 04-02-2020.

Especies de <i>Candida</i> y <i>Aspergillus</i>	Punto de corte de CMI (mg/l)	
	≤S (Sensible)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,06	0,06
<i>Candida dubliniensis</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	0,125	0,125
<i>Aspergillus flavus</i> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>1,2</sup>	1	1
<i>Aspergillus terreus</i> <sup>1,2</sup>	1	1

Actualmente no hay suficientes datos para establecer puntos de corte clínicos para *Candida glabrata*<sup>3</sup>, *C. krusei*<sup>3</sup>, *C. guilliermondi*<sup>3</sup>, *Cryptococcus neoformans* y puntos de corte no relacionados con la especie para *Candida*.

Actualmente no hay suficientes datos para establecer puntos de corte clínicos para *Aspergillus niger*<sup>4,5</sup> y puntos de corte no relacionados con la especie para *Aspergillus spp*<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Se recomienda vigilar las concentraciones mínimas de azoles de los pacientes en tratamiento por una infección fúngica.

<sup>2</sup>El área de incertidumbre técnica (ATU) es 2 mg/l. Representada como R con el siguiente comentario: «En algunas situaciones clínicas (formas de infección no invasivas)

se puede usar itraconazol siempre y cuando la exposición sea suficiente».

<sup>3</sup> Los valores de corte epidemiológicos (ECOFF) de estas especies son, en general, más altos que los de *C. albicans*.

<sup>4</sup> Los valores de corte epidemiológicos (ECOFF) de estas especies son, en general, una dilución 2 veces superior que para *A.fumigatus*.

<sup>5</sup> Los valores de CMI para los aislados de *A. niger* y *A. versicolor* son, en general, más altos que para los de *A. fumigatus*. Se desconoce si esto conlleva una peor respuesta clínica.

Los puntos de corte interpretativos para itraconazol no se han establecido usando los métodos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M60 Performance Standards Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2.<sup>a</sup> edición, 2020, para las especies de *Candida* y hongos filamentosos.

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

La sensibilidad *in vitro* de los hongos a itraconazol depende del tamaño del inóculo, temperatura de incubación, fase de crecimiento del hongo y medio de cultivo utilizados. Por estas razones, la concentración mínima inhibitoria de itraconazol puede variar ampliamente. La sensibilidad que aparece en la tabla que se adjunta a continuación está basada en MIC<sub>90</sub> < 1 mg itraconazol/l. No hay correlación entre sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

<b>Especies comúnmente sensibles</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> (incluyendo <i>H. capsulatum</i> )
<i>Malassezia (antes Pityrosporum) spp.</i>
<i>Microsporum spp.</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffeii</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> Sensibilidad intermedia natural.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Características farmacocinéticas generales

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de la administración oral. Como resultado de su farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en plasma durante la dosificación múltiple. Las concentraciones en estado estacionario generalmente se alcanzan en 15 días, aproximadamente, con valores de  $C_{m\acute{a}x}$  de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/ml después de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg dos veces al día, respectivamente. La semivida de eliminación terminal de itraconazol generalmente varía de 16 a 28 horas después de una dosis única, y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas.

Una vez que finaliza el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable en el plazo de 7 a 14 días, en función de la dosis y la duración del tratamiento. El aclaramiento plasmático total medio de itraconazol después de la administración intravenosa es de 278 ml/min. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable

### *Absorción:*

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

La absorción de itraconazol cápsulas se reduce en sujetos con acidez gástrica reducida, como los sujetos que toman medicamentos conocidos como supresores de la secreción de ácido gástrico (p. ej., antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones) o sujetos con aclorhidria causada por ciertas enfermedades (ver sección 4.4 y sección 4.5) La absorción de itraconazol en ayunas en

estos sujetos aumenta cuando itraconazol cápsulas se administra con una bebida ácida (como una bebida de cola normal, no dietética). Cuando itraconazol cápsulas se administró como una dosis única de 200 mg en ayunas con una bebida de cola normal, no dietética, después del pretratamiento con ranitidina, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, la absorción de itraconazol fue comparable a la observada cuando itraconazol cápsulas se administró como tratamiento único. (Ver sección 4.5)

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

#### *Distribución:*

La mayoría de itraconazol en plasma se une a proteínas (99,8%) con la albúmina como principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad por los lípidos. Solamente el 0,2% del itraconazol en plasma está presente como medicamento libre. Itraconazol está distribuido en un gran volumen de distribución en el cuerpo (>700 l), lo que explica su gran distribución en los tejidos: las concentraciones en plasma, en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos o tres veces superiores a las correspondientes concentraciones plasmáticas, y la absorción en los tejidos queratinosos, en particular en la piel, es hasta cuatro veces mayor que en plasma. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho más bajas que en el plasma, pero se ha demostrado su eficacia contra las infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

#### *Biotransformación:*

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

#### *Eliminación:*

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

#### *Insuficiencia hepática*

Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético utilizando una dosis única de 100 mg (una cápsula de 100 mg) en 6 voluntarios sanos y en 12 sujetos cirróticos. Se observó una reducción significativa estadísticamente en la media de C<sub>max</sub> (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.

Sin embargo, la exposición general al itraconazol, basado en el AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos.

No hay datos disponibles en paciente cirróticos durante el uso a largo plazo de itraconazol. (Ver sección 4.2. Posología y forma de administración y sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### *Insuficiencia renal*

Los datos disponibles del uso oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal son limitados. Se realizó un estudio farmacocinético con una dosis única de 200 mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: n = 7; hemodiálisis: n = 7; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: n = 5). En sujetos urémicos con un aclaramiento medio de creatinina de 13 ml/min.  $\times$  1,73 m<sup>2</sup>, la exposición, basada en AUC, se redujo ligeramente en comparación con los parámetros normales de la población. Este estudio no demostró ningún efecto significativo de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal ambulatoria continua sobre la farmacocinética de itraconazol ( $T_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-8h}$ ). Los perfiles de concentración plasmática versus tiempo mostraron una amplia variación entre sujetos en los tres grupos.

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

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal durante el uso a largo plazo de itraconazol. La diálisis no tiene ningún efecto sobre la semivida o el aclaramiento de itraconazol o hidroxi-itraconazol. (Ver también la sección 4.2).

#### *Población pediátrica*

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

### Eliminación

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

Itraconazol:

El itraconazol se ha probado en una batería estándar de estudios de seguridad preclínicos.

Los estudios de toxicidad aguda con itraconazol en ratones, ratas, cobayas y perros indican un amplio margen de seguridad (de 3 a 16 veces la dosis máxima recomendada para humanos [DMRH] basada en mg/m<sup>2</sup>). Los estudios de toxicidad oral subcrónica en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos diana: corteza suprarrenal, hígado y sistema fagocítico mononuclear, así como trastornos del metabolismo lipídico que se presentan como células de xantoma en varios órganos.

El itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones hasta 20 y 80 mg/kg, respectivamente. Los datos preclínicos sobre itraconazol no revelaron indicios de genotoxicidad, carcinogenicidad primaria o alteraciones en la fertilidad. En dosis altas, de 40 y 80 mg/kg/día en ratas (1 y 2 veces la DMRH en mg/m<sup>2</sup>), se observaron efectos en la corteza suprarrenal, el hígado y el sistema fagocítico mononuclear, pero parecen tener poca relevancia para el uso clínico propuesto. Se observó que el itraconazol causaba un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad materna, 29 embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones en dosis altas. En perros jóvenes se observó un descenso global en la densidad mineral ósea tras la administración crónica de itraconazol (no se observó toxicidad hasta 20 mg/kg (2 veces la DMRH basada en mg/m<sup>2</sup>), y en ratas se observó un descenso de la actividad de la placa ósea, estrechamiento de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.

A dosis altas, las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal mostraron una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticular y fasciculada, que a veces se asoció con un adelgazamiento de la zona glomerular. Se encontraron cambios hepáticos reversibles a dosis altas. Se observaron cambios leves en las células sinusoidales y vacuolización de los hepatocitos, lo último indicando disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del sistema fagocítico mononuclear se caracterizaron principalmente por macrófagos con mayor material proteínico en varios tejidos parenquimatosos.

No existen indicios de un potencial mutagénico del itraconazol.

El itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones. Sin embargo, en ratas macho, hubo una mayor incidencia de sarcoma de tejidos blandos, que se atribuye al aumento de las reacciones inflamatorias crónicas no neoplásicas del tejido conectivo como consecuencia de los niveles elevados de colesterol y la colesterosis en el tejido conectivo.

#### Toxicidad en la reproducción

Se observó que el itraconazol causó un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a 40, 80 y 160 mg/kg (0,5, 1 y 4 veces la DMRH basada en mg/m<sup>2</sup>). En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos importantes; en ratones, consistió en encefaloceles y macroglosia. No se observaron efectos teratogénicos en conejos hasta una dosis de 80 mg/kg (4 veces la DMRH basada en mg/m<sup>2</sup>).

No hay evidencia de una influencia primaria en la fertilidad bajo tratamiento con itraconazol. Se observó que el itraconazol causó un aumento relacionado con la dosis en toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones en dosis altas. En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos importantes; en ratones, consistió en encefaloceles y macroglosia.

Se ha demostrado que el itraconazol atraviesa la placenta en un modelo de rata.

Se observó un descenso global en la densidad mineral ósea en perros jóvenes después de la administración crónica de itraconazol.

**En tres estudios toxicológicos con ratas, el itraconazol indujo defectos óseos. Los defectos inducidos fueron descenso de la actividad de la placa ósea, estrechamiento de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.**

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

*Contenido de la cápsula:*

Esferas de azúcar (almidón de maíz y sacarosa)

Poloxámero 188

Hipromelosa 6 cP

*Tapa/Cuerpo de la cápsula:*

Gelatina

Índigo carmín (E 132)

Amarillo quinoleína (E 104)

Dióxido de titanio (E 171)

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

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

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

LABORATORIOS NORMON S.A.

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

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

71234

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

Febrero 2010

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

Octubre 2025