CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ITRACONAZOL
Forma farmacéutica:	Cápsula dura
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 1 frasco de color blanco de PEAD con 15 cápsulas duras.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MANA PHARMA, S.L., Madrid, España.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	KWALITY PHARMACEUTICALS LIMITED, Amritsar, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	027-24D2
Fecha de Inscripción:	16 de septiembre de 2024
Composición:	
Cada cápsula dura contiene:	
Itraconazol	100,0 mg
Lactosa monohidrato	c.s.
Propilenglicol	c.s.
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Itraconazol está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas verificadas por directo microscopía y/o cultivos donde se considere necesario tratamiento sistémico:
Candidiasis vulvovaginal, candidiasis oral, pitiriasis versicolor, dermatomicosis, onicomicosis (causado por dermatofitos y levaduras).

Contraindicaciones:

Itraconazol 100 mg cápsulas duras está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al itraconazol o a cualquiera de los excipientes.

Itraconazol 100 mg cápsulas duras no debe administrarse a pacientes con evidencia de disfunción ventricular, como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o antecedentes de ICC, excepto para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales u otras infecciones graves.

Las cápsulas duras no deben utilizarse durante el embarazo (excepto en casos que pongan en peligro la vida).

Las mujeres en edad fértil que tomen cápsulas duras deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar con la anticoncepción eficaz hasta el período menstrual posterior al final del tratamiento con cápsulas duras.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipersensibilidad cruzada

Existe información limitada sobre la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos azoles. Se debe tener precaución al prescribir cápsulas duras a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos cardiacos

En un estudio con voluntarios sanos con vía intravenosa, se observó una disminución asintomática transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; esto se resolvió antes de la siguiente infusión.

Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos para las formulaciones orales. Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y las cápsulas duras se han asociado con informes de insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca se informó con mayor frecuencia entre los informes espontáneos de una dosis diaria total de 400 mg que entre aquellos con dosis diarias totales más bajas, lo que sugiere que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

Itraconazol 100 mg cápsulas duras no debe usarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que el beneficio supere claramente el riesgo.

Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debe tener en cuenta factores como la gravedad de la indicación, el régimen de dosificación (p. ej., dosis diaria total) y los factores de riesgo individuales de insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedades cardíacas, como enfermedades isquémicas y valvulares; enfermedad pulmonar significativa, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Estos pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, deben ser tratados con precaución y deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; Si tales signos o síntomas ocurren durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento con itraconazol cápsulas duras de 100 mg.

Los bloqueadores de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los del itraconazol. Además, el itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. Por lo tanto, se debe tener precaución al coadministrar itraconazol y bloqueadores de los canales de calcio debido a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos

Con el uso de cápsulas duras se han producido casos muy raros de hepatotoxicidad grave, incluidos algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal. La mayoría de estos casos involucraron a pacientes que tenían enfermedad hepática preexistente, fueron tratados por indicaciones sistémicas, tenían otras afecciones médicas importantes y/o estaban tomando otros medicamentos hepatotóxicos. Algunos pacientes no tenían factores de riesgo obvios de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron dentro del primer mes de tratamiento, incluidos algunos dentro de la primera semana. Se debe considerar la monitorización de la función hepática en pacientes que reciben tratamiento con cápsulas duras. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato a su médico sobre signos y síntomas que sugieran hepatitis, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes se debe suspender el tratamiento inmediatamente y se deben realizar pruebas de función hepática.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre el fármaco en esta población de

pacientes. Se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática cuando toman itraconazol. Se recomienda tener en cuenta la vida media de eliminación prolongada del itraconazol observada en el ensayo clínico de dosis única oral con cápsulas duras de itraconazol en pacientes cirróticos al decidir iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas elevadas o anormales o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos, se desaconseja enfáticamente el tratamiento con a menos que exista una situación grave o potencialmente mortal en la que el beneficio esperado supere el riesgo.

Se recomienda realizar un seguimiento de la función hepática en pacientes con anomalías preexistentes de la función hepática o en aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos.

Acidez gástrica reducida

La absorción de itraconazol de las cápsulas duras se ve afectada cuando se reduce la acidez gástrica. En pacientes con acidez gástrica reducida, ya sea por enfermedad (por ejemplo, pacientes con aclorhidria) o por medicación concomitante (por ejemplo, pacientes que toman medicamentos que reducen la acidez gástrica), es aconsejable administrar las cápsulas duras con una bebida ácida (como una cola no dietética). Se debe controlar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Ancianos

Los datos clínicos sobre el uso de cápsulas duras en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda utilizar cápsulas duras en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda tener en cuenta la selección de dosis para un paciente de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Insuficiencia renal

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se administra este medicamento en esta población de pacientes y se puede considerar ajustar la dosis.

Pérdida de la audición

Se ha informado pérdida auditiva transitoria o permanente en pacientes que reciben tratamiento con itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración simultánea de quinidina, que está contraindicada.

La pérdida auditiva suele resolverse cuando se interrumpe el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Pacientes inmunocomprometidos

En algunos pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes neutropénicos, con SIDA o trasplantados de órganos), la biodisponibilidad oral de las cápsulas duras puede estar disminuida.

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas que ponen en peligro la vida inmediatamente.

Debido a las propiedades farmacocinéticas, no se recomiendan las cápsulas duras para iniciar el tratamiento con infecciones fúngicas sistémicas que ponen en peligro la vida inmediatamente.

Pacientes con SIDA

En pacientes con SIDA que hayan recibido tratamiento por una infección fúngica sistémica como esporotricosis, blastomicosis, histoplasmosis o criptococosis (meníngea y no meníngea) y que se consideren en riesgo de recaída, el médico tratante debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Neuropatía

Si se produce neuropatía que pueda ser atribuible a las cápsulas duras, se debe suspender el tratamiento.

Fibrosis quística

En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos de itraconazol con una dosis en estado estacionario de solución oral de itraconazol usando 2,5 mg/kg dos veces al día. Se alcanzaron concentraciones en estado de equilibrio > 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 las cápsulas duras, se debe considerar cambiar a una terapia alternativa.

Trastornos del metabolismo de los carbohidratos

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

Resistencia cruzada

En la candidiasis sistémica, si se sospecha que existen cepas de especies de Cándida resistentes al fluconazol, no se puede asumir que sean sensibles al itraconazol, por lo que se debe evaluar su sensibilidad antes de iniciar el tratamiento con itraconazol.

Intercambiabilidad

No se recomienda utilizar indistintamente las cápsulas duras y la solución oral. Esto se debe a que la exposición al fármaco es mayor con la solución oral que con las cápsulas duras cuando se administra la misma dosis del fármaco.

Potencial de interacción

La coadministración de fármacos específicos con itraconazol puede provocar cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco administrado, efectos potencialmente mortales y/o muerte súbita. Medicamentos que están contraindicados, no recomendados o recomendados para su uso con precaución en combinación con itraconazol.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia con el tratamiento con cápsulas duras identificadas en ensayos clínicos y/o en informes espontáneos 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 algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal) y reacciones cutáneas graves.

Consulte la subsección

Relación tabulada 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

8499 pacientes en tratamiento de dermatomicosis u onicomicosis, y de notificación espontánea.

Muy frecuente (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muy raro (< 1/10.000).

Reacciones Adversas	
Infecciones e Infestaciones	
Poco frecuentes	Sinusitis, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad*
Raras	Reacciones anafilácticas, Edema angioneurótico, Enfermedad del suero,
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Raras	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza
Raras	Parestesia, Hipoestesia, Disgeusia
Trastornos oculares	
Raras	Trastornos visuales (incluidas diplopía y visión borrosa)
Trastornos del oído y del laberinto	
Raras	Pérdida auditiva permanente o transitoria*, Tinnitus
Trastornos cardiacos	
Raras	Insuficiencia cardiaca congestiva*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, flatulencia
Raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Función hepática anormal
Raras	Hepatotoxicidad grave (incluidos casos de insuficiencia hepática muy grave)*, Hiperbilirrubinemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Urticaria, Erupción , Prurito
Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda , eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, alopecia, fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	
Raras	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y la mama	
Poco frecuente	Trastornos menstruales
Raras	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Raras	Edema
Exploraciones complementarias	
Raras	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

Ver sección Advertencias y Precauciones.

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 de sistema nervioso: Neuropatía periférica (ver sección Advertencias y Precauciones), mareo, somnolencia, temblor

Trastornos cardíacos: Insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, taquicardia

Trastornos vasculares: Hipertensión, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema pulmonar, disfonía, tos

Trastornos gastrointestinales: Molestias gastrointestinales

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática (ver sección Advertencias y Precauciones) 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 alanino 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-glutamiltransferasa, aumento de las enzimas hepáticas, análisis de orina anormal

Posología y modo de administración:

La cápsula dura de itraconazol de 100 mg se administra por vía oral y debe tomarse inmediatamente después de una comida para una máxima absorción.

Las cápsulas duras deben tragarse enteras.

Los esquemas de tratamiento en adultos para cada indicación son los siguientes:

Indicación	**Dosis**
Candidiasis vulvovaginal	200 mg dos veces al día durante 1 día o 200 mg una vez a al día
Pitiriasis versicolor	200 mg una vez al día durante 7 días
Tiña corporal, tiña crural.	100 mg una vez al día durante 2 semanas o 200 mg una
Tiña pedis, tiña manuum	100 mg una vez al día durante 4 semanas
Candidiasis bucal	100 mg una vez al día durante 2 semanas
Queratitis fúngica	200 mg una vez al día durante 3 semanas

La duración del tratamiento de las micosis sistémicas debe ajustarse en función de la respuesta clínica.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Itraconazol 100 mg cápsulas duras en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido demostrada.

Ancianos:

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol 100 mg cápsulas duras en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda utilizar Itraconazol 100 mg cápsulas duras en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda tener en cuenta la selección de dosis para un paciente de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Insuficiencia renal:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se administra este medicamento en esta población de pacientes y se puede considerar ajustar la dosis.

Deterioro hepático:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre este medicamento en esta población de pacientes.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta vía metabólica o modifican la actividad de CYP3A4 pueden influir en la

farmacocinética de itraconazol. El itraconazol es un inhibidor potente 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 otras sustancias que comparten esta vía metabólica o transportadora de proteínas.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol

Los medicamentos que reducen la acidez gástrica (por ejemplo, medicamentos neutralizantes de ácido como el hidróxido de aluminio o supresores de secreción ácida, como los antagonistas del receptor H_2 y los inhibidores de la bomba de protones) deterioran la absorción de itraconazol de itraconazol cápsulas. Se recomienda usar estos medicamentos con precaución cuando se administran conjuntamente con itraconazol cápsulas:

Se recomienda que itraconazol se administre con una bebida ácida (como una bebida de cola normal, no dietética) tras el tratamiento con medicamentos que reducen la acidez gástrica.

Se recomienda administrar medicamentos neutralizantes de ácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio) al menos 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de itraconazol cápsulas.

Después de la coadministración, se recomienda supervisar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario.

La administración concomitante de itraconazol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir la biodisponiblidad de itraconazol e hidroxi-itraconazol hasta el punto de poder verse reducida la eficacia. Los ejemplos incluyen:

Antibióticos: isoniazida, rifabutina (ver también el apartado

Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol), rifampicina.

Anticonvulsivos: carbamazepina (ver también el apartado

Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol), fenobarbital, fenitoína.

Antivirales: efavirenz, nevirapina.

Plantas medicinales: *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)

Por tanto, no se recomienda la administración de itraconazol con potentes inductores enzimáticos del CYP3A4. Se recomienda evitar el uso de estos medicamentos hasta 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo de una posible reducción de la eficacia de itraconazol. Después de la coadministración, se recomienda supervisar la actividad antifúngica y aumentar la dosis de itraconazol según se considere necesario.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol:

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar la biodisponibilidad del itraconazol.

Los ejemplos incluyen:

Antibióticos: ciprofloxacino, claritromicina y eritromicina,

Antivirales: darunavir potenciado con ritonavir, fosamprenavir potenciado con ritonavir, indinavir (ver también el apartado

Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol), ritonavir .

Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol) y telaprevir:

Se recomienda usar estos medicamentos con precaución cuando se administran conjuntamente con itraconazol cápsulas.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes en tratamiento concomitante de itraconazol con potentes inhibidores del CYP3A4 para detectar signos o síntomas de un aumento o prolongación de los efectos farmacológicos de itraconazol, y en caso necesario, se puede considerar una reducción de la dosis de itraconazol. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas de itraconazol.

Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol

Itraconazol y su principal metabolito, hidroxi-itraconazol, pueden inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por el CYP3A4 y pueden inhibir el sistema transportador de medicamentos mediado por glicoproteína-P, lo que puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y/o su(s) metabolito(s) activo(s) cuando se administran con 9 de 21 itraconazol. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológicos como los efectos adversos de estos medicamentos. Los medicamentos metabolizados por el CYP3A4 conocidos por prolongar el intervalo QT pueden estar contraindicados con itraconazol, ya que la combinación puede dar lugar a taquiarritmias ventriculares incluyendo casos de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal.

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. En pacientes con cirrosis hepática o en pacientes que reciben inhibidores del CYP3A4, la disminución de las concentraciones plasmáticas puede ser aún más gradual. Esto es especialmente importante cuando se inicia el tratamiento con medicamentos cuyo metabolismo se ve afectado por itraconazol.

Los medicamentos que interaccionan se clasifican de la siguiente manera:

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 recomienda evitar el uso de este medicamento durante y hasta dos semanas después de la suspensión del tratamiento con itraconazol a no ser que los beneficios superen el posible aumento de riesgos de efectos adversos. Si no se puede evitar la coadministración, se debe hacer una supervisión clínica para detectar signos o síntomas de efectos aumentados o prolongados o efectos adversos del medicamento que interacciona, y su pauta posológica se reduce o interrumpe según se considere necesario. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas.

Usar con precaución: se recomienda una supervisión estrecha cuando este medicamento se coadministre con itraconazol.

Después de la coadministración, se recomienda que los pacientes sean estrechamente supervisados para detectar signos o síntomas del aumento o prolongación de los efectos farmacológicos o de los efectos adversos del medicamento que interacciona, y su dosis se debe reducir según se considere necesario. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Las cápsulas duras no deben utilizarse durante el embarazo, excepto en casos en los que la vida esté en peligro, cuando el beneficio potencial para la madre supere el daño potencial para el feto.

En estudios con animales, el itraconazol ha demostrado toxicidad para la reproducción.

Existe información limitada sobre el uso de durante el embarazo. Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovascular y oftálmico, así como malformaciones cromosómicas y múltiples.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición durante el primer trimestre del embarazo (principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal) no mostraron un mayor riesgo de malformaciones en comparación con los sujetos de control no expuestos a ningún teratógeno conocido.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil que tomen Cápsulas duras deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar con la anticoncepción eficaz hasta el período menstrual posterior al final del tratamiento.

Lactancia

Una cantidad muy pequeña de itraconazol se excreta en la leche materna. Los beneficios esperados del tratamiento deben sopesarse con los riesgos de la lactancia materna. En caso de duda, la paciente no debe amamantar.

Fertilidad

En ratas, el itraconazol no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en dosis que mostraban signos de toxicidad general.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

Al conducir vehículos y utilizar maquinaria se debe tener en cuenta la posibilidad de que en algunos casos se produzcan reacciones adversas como mareos, alteraciones visuales y pérdida de audición.

Sobredosis:

Síntomas y signos

En general, los eventos adversos informados con sobredosis han sido consistentes con los informados con el uso de itraconazol.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben emplear medidas de apoyo. Itraconazol no se puede eliminar mediante hemodiálisis. No hay ningún antídoto específico disponible. Es recomendable ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para determinar las recomendaciones más recientes para el manejo de una sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J02AC02

Grupo farmacoterapéutico: J: Antinfecciosos para uso sistémico, J02: Antimicóticos para uso sistémico, J02A: Antimicóticos para uso sistémico, J02AC: Derivados triazólicos

Modo de acción

El itraconazol inhibe la 14α-desmetilasa fúngica, lo que produce un agotamiento del ergosterol y una alteración de la síntesis de membrana por parte de los hongos.

Relación PK/PD

La relación PK/PD del itraconazol y de los triazoles en general no se conoce bien.

Mecanismo(s) de resistencia

La resistencia de los hongos a los azoles parece desarrollarse lentamente y a menudo es el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que se han descrito son

Sobreexpresión de ERG11, el gen que codifica la 14-alfa-desmetilasa (la enzima objetivo)

Mutaciones puntuales en ERG11 que conducen a una disminución de la afinidad de la 14-alfa-desmetilasa por el itraconazol

Sobreexpresión del transportador de fármacos que produce un aumento del flujo de salida de itraconazol desde las células fúngicas (es decir, eliminación de itraconazol de su objetivo)

Resistencia cruzada. Se ha observado resistencia cruzada entre miembros de la clase de fármacos azoles dentro de las especies de Cándida, aunque la resistencia a un miembro de la clase no necesariamente confiere resistencia a otros azoles.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Itraconazol

Características farmacocinéticas generales.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2,5 horas siguientes a la administración de la solución oral. Como consecuencia de una farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en el plasma durante la administración de dosis múltiples. Las concentraciones en estado de equilibrio generalmente se alcanzan en aproximadamente 15 días, con valores de Cmax y AUC de 4 a 7 veces mayores que los observados después de una dosis única. Se alcanzan valores de Cmax en estado de equilibrio de aproximadamente 2 µg/ml después de la administración oral de 200 mg una vez al día. La vida media terminal del 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 se interrumpe el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen hasta una concentración casi indetectable en un plazo de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento. El aclaramiento plasmático total medio de itraconazol tras la administración intravenosa es de 278 ml/min. El aclaramiento de itraconazol disminuye con dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable.

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración de la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol se alcanzan dentro de las 2,5 horas siguientes a la administración de la solución oral en ayunas. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol en condiciones de alimentación es aproximadamente del 55 % y aumenta en un 30 % cuando la solución oral se toma en ayunas. La exposición a itraconazol es mayor con la solución oral que con la formulación en cápsulas dura cuando se administra la misma dosis del fármaco.

Distribución

La mayor parte del itraconazol en plasma se une a proteínas (99,8%), siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad por los lípidos. Sólo el 0,2% del itraconazol en plasma está presente como fármaco libre. El itraconazol se distribuye en un volumen aparente grande en el cuerpo (> 700 L), lo que sugiere una distribución extensa en los tejidos: se encontró que las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo eran dos o tres veces mayores que las concentraciones correspondientes en plasma, y la absorción en los tejidos queratinosos, en particular la piel, es hasta cuatro veces mayor. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho más bajas que en el plasma, pero se ha demostrado eficacia contra las infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en una gran cantidad de metabolitos. Los estudios in vitro han demostrado que CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo del itraconazol. El principal metabolito es el hidroxiitraconazol, que tiene una actividad antifúngica in vitro comparable a la del itraconazol; Las concentraciones plasmáticas mínimas de este metabolito son aproximadamente el doble que las de itraconazol.

Eliminación

Itraconazol se excreta principalmente como metabolitos inactivos en la orina (35%) y en las heces (54%) dentro de una semana después de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y del metabolito activo hidroxiitraconazol representa menos del 1% de una dosis intravenosa. Según una dosis oral radiomarcada, la excreción fecal del fármaco inalterado oscila entre el 3% y el 18% de la dosis. Como la redistribución de itraconazol desde los tejidos queratinosos parece ser insignificante, la eliminación de itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. A diferencia del plasma, la concentración en la piel persiste de 2 a 4 semanas después de la interrupción de un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de las uñas (donde el itraconazol puede detectarse ya 1 semana después del inicio del tratamiento) durante al menos seis meses después de finalizarlo de un período de tratamiento de 3 meses.

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

Itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. Se realizó un estudio farmacocinético en 6 sujetos sanos y 12 sujetos cirróticos a quienes se les administró una dosis única de 100 mg de itraconazol en forma de Cápsulas dura. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la Cmax promedio (47%) y un aumento del doble en la vida media de eliminación (37 ± 17 versus 16 ± 5 horas) de itraconazol en sujetos cirróticos en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, la exposición general a itraconazol, basada en el AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. No hay datos disponibles en pacientes cirróticos durante el uso prolongado de itraconazol.

Insuficiencia renal

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal.

Se realizó un estudio farmacocinético utilizando una dosis única de 200 mg de itraconazol (cuatro Cápsulas duras 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. × 1,73 m^2, la exposición, según el AUC, se redujo ligeramente en comparación con los parámetros de la población normal. Este estudio no demostró ningún efecto significativo de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal ambulatoria continua sobre la farmacocinética de itraconazol (Tmax, Cmax 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 síntomas leves (definidos en este estudio como CrCl 50-79 ml/min), moderados (definidos en este estudio como CrCl 20-49 ml/min) y graves La insuficiencia renal (definida en este estudio como CrCl <20 ml/min) fue similar a la de los sujetos sanos (rango de medias de 42 a 49 horas frente a 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos, respectivamente). La exposición general a itraconazol, según el AUC, disminuyó en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave en aproximadamente un 30% y un 40%, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal durante el uso prolongado de itraconazol. La diálisis no tiene ningún efecto sobre la vida media o el aclaramiento de itraconazol o hidroxiitraconazol (ver secciones Posología y Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Se han realizado dos estudios farmacocinéticos en niños neutropénicos de 6 meses a 14 años en los que se administró solución oral de itraconazol 5 mg/kg una o dos veces al día. La exposición al itraconazol fue algo mayor en niños mayores (de 6 a 14 años) en comparación con los niños más pequeños. En todos los niños, las concentraciones plasmáticas efectivas de itraconazol se alcanzaron entre 3 y 5 días después del inicio del tratamiento y se mantuvieron durante todo el tratamiento.

Hidroxipropil-ß-Ciclodextrina

La biodisponibilidad oral de la hidroxipropil-β-ciclodextrina administrada como solubilizador de itraconazol en solución oral es en promedio inferior al 0,5% y es similar a la de la hidroxipropil-β-ciclodextrina sola. Esta baja biodisponibilidad oral de la hidroxipropil-β-ciclodextrina no se modifica con la presencia de alimentos y es similar después de administraciones únicas y repetidas.

Datos preclínicos de seguridad

No hay indicios de un potencial mutagénico de itraconazol.

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

Toxicología reproductiva

Se encontró que itraconazol causa un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a dosis de 40, 80 y 160 mg/kg.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 16 de septiembre de 2024.