

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itragerm 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula dura contiene 50 mg de itraconazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura. Tamaño 1

Azul opaco con la inscripción *i-50* en negro en la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Itragerm 50 mg cápsulas duras está indicado -si el tratamiento tópico no es efectivo o no es adecuado-, para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas:

- dermatomicosis (p. ej., tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie, tiña de la mano, tiña ungueal)
- pitiriasis versicolor.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Itragerm 50 mg cápsulas duras son para administración oral y pueden administrarse con o sin alimentos.

Cuando se usa para el tratamiento de las indicaciones anteriores, una cápsula dura de Itragerm 50 mg tiene efectos terapéuticos similares a una cápsula dura de 100 mg de itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de Itragerm es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de itraconazol convencional (ver sección 5.1 y sección 5.2).

La pauta posológica de Itragerm 50 mg en adultos para cada indicación es la siguiente:

Micosis superficial (de la piel, mucosas, ojos)		
Indicación	Posología de ITRAGERM 50 mg cápsulas duras	Duración del tratamiento
Pitiriasis versicolor	2 cápsulas una vez al día	7 días
Tiña corporal, tiña crural	1 cápsulas una vez al día	2 semanas
Dermatomicosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies (tiña de	1 cápsulas una vez al día	4 semanas

la mano, tiña del pie)		
Dermatomycosis de las uñas (tiña ungueal)	2 cápsulas una vez al día	12 semanas
En algunos pacientes inmunodeprimidos, p. ej., con neutropenia, SIDA o trasplantados, la biodisponibilidad del itraconazol puede estar reducida. Podría estar indicado duplicar la dosis.		

En infecciones de la piel, los efectos clínicos y micológicos óptimos se alcanzan de 1 a 4 semanas después del cese del tratamiento y en infecciones de las uñas, de 6 a 9 meses después del cese del tratamiento. Esto se debe a que la eliminación de itraconazol de la piel, las uñas y las membranas mucosas es más lenta que la del plasma.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre la utilización de itraconazol en cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. No se recomienda el uso de itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo. *Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso.*

Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol en cápsulas en pacientes de edad avanzada son limitados. Se recomienda el uso de itraconazol cápsulas en estos pacientes únicamente si se determina que el beneficio potencial supera el posible riesgo. En general, se recomienda que al elegir la dosis en un paciente anciano, se debe tener en cuenta que con gran frecuencia la función hepática, renal y cardíaca están disminuidas. También se deben tener en cuenta las enfermedades y tratamientos concomitantes. *Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso.*

Pacientes con insuficiencia renal

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

Alteración hepática

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con alteración hepática son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando éste fármaco se administre en estos pacientes (ver sección 5.2 *Propiedades farmacocinéticas – Poblacion especial, Alteración Hepática*)

Forma de administración

.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante de itraconazol con sustratos de CYP3A4 está contraindicada. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causado por la administración

concomitante con itraconazol, puede aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos a tal punto que puede ocurrir una situación potencialmente grave. Por ejemplo, el aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede conducir a una prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares, que incluyen episodios de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal. Ejemplos específicos se incluyen en la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

- Itraconazol no debe administrarse a pacientes con signos de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o antecedentes de ICC excepto para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales u otras infecciones graves (ver sección 4.4).
- Itraconazol no debe usarse durante el embarazo para indicaciones que no sean potencialmente mortales (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para las indicaciones indicadas en la sección 4.1, una cápsula dura de Itragerm 50 mg efectos terapéuticos similares a una cápsula dura de 100 mg de itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de Itragerm es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de itraconazol convencional.

Hipersensibilidad cruzada

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

Efectos cardíacos

En un estudio con itraconazol i.v. en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La relevancia clínica de estos hallazgos para las formulaciones orales de itraconazol es desconocida.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y se ha asociado con informes de insuficiencia cardíaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg con cápsulas de itraconazol convencional 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 historia de la misma a menos que el beneficio supere al riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, la dosis y la duración del tratamiento (p. ej. dosis diaria total) y los factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardíacos, tales como isquemia, alteración valvular; enfermedad pulmonar importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; insuficiencia renal y otras alteraciones edematosas. Se debería informar a estos pacientes acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, deberían 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, el itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio. Por tanto, se debe tener cuidado cuando se administren conjuntamente itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio (ver sección 4.5) debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos

Muy raramente se han producido casos de hepatotoxicidad grave con el uso de itraconazol incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda con desenlace mortal con el uso de itraconazol. Algunos de estos casos han afectado a pacientes sin enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que presentaban otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso algunos en 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 y coloración oscura de la orina. En estos pacientes, hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática.

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

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

Acidez gástrica disminuida

Los estudios de disolución in vitro han demostrado que no se requiere un medio ácido para la disolución de itraconazol de Itragerm 50 mg y que la disolución es mínima hasta que el pH es 6 o superior. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de interacción fármaco-fármaco para cuantificar el impacto de fármacos que alteran el ácido gástrico en la absorción de Itraisdin. Si el médico tiene motivos para sospechar una absorción pobre o modificada, la Monitorización Terapéutica de Medicamentos (TDM) puede servir para verificar la absorción y optimizar la eficacia clínica.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia

renal, por lo que se debe tener precaución cuando se administre este medicamento en estos pacientes y se debe considerar adaptar la dosis.

Pérdida auditiva

Se han descrito casos de pérdida auditiva transitoria o permanente en pacientes tratados con itraconazol. Algunos de estos casos incluyeron la administración concomitante de quinidina, que está contraindicada (ver 4.3 y 4.5). Generalmente, la pérdida auditiva se resuelve con la suspensión del tratamiento, si bien puede mantenerse en algunos pacientes.

Pacientes inmunodeprimidos

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

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales

Debido a sus propiedades farmacocinéticas (ver sección 5.2), no se recomienda itraconazol 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 y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Neuropatía

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

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, a efectos que supongan una amenaza para la vida y/o muerte súbita. Los medicamentos que están contraindicados, que no se recomiendan o que se recomienda usar con precaución con itraconazol están listados en la sección 4.5 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol en pacientes pediátricos son limitados. Itraconazol no debería utilizarse en pacientes pediátricos a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos..

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción fármaco-fármaco específicos para cuantificar el impacto de fármacos que alteran el ácido gástrico en la absorción de Itraisdin. Si el médico tiene motivos para sospechar una absorción pobre o modificada, la Monitorización Terapéutica de Medicamentos (TDM) puede servir para verificar la absorción y optimizar la eficacia clínica. Itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otras sustancias que se metabolizan por esta vía o que modifican la actividad del CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética de itraconazol. Del mismo modo, itraconazol puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta vía metabólica. Itraconazol es un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor de la glicoproteína-P. Cuando se administra en combinación con otro

medicamento, se recomienda consultar la correspondiente ficha técnica para obtener la información sobre la ruta metabólica y la posible necesidad de ajustar las dosis.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol

La administración concomitante de itraconazol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad 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.

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 monitorizar 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 (*ver también el apartado Medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática debido a itraconazol*).

Se recomienda usar estos medicamentos con precaución cuando se administran conjuntamente con itraconazol cápsulas. Se debe monitorizar 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 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 pueden 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 interactúan 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 monitorización clínica para detectar signos o síntomas de efectos aumentados o prolongados o efectos adversos del medicamento que interactúa, y su pauta posológica se reduce o interrumpe según se considere necesario. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas de itraconazol.
- “Usar con precaución”: se recomienda una monitorización estrecha cuando este medicamento se coadministre con itraconazol. Después de la coadministración, se recomienda que los pacientes sean estrechamente monitorizados para detectar signos o síntomas del aumento o prolongación de los efectos farmacológicos o de los efectos adversos del medicamento que interactúa y su dosis se debe reducir según se considere necesario. Cuando se considere adecuado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas de itraconazol.

Ejemplos de medicamentos que pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas debido al itraconazol, presentados por clasificación de medicamentos y la recomendación sobre su coadministración con itraconazol:

Clasificación de medicamentos	Contraindicado	No recomendado	Usar con precaución
Alfa bloqueantes		Tamsulosina	
Analgésicos	Levacetilmadol (levometadil), metadona	Fentanilo	Alfentanilo, buprenorfina IV y sublingual, oxicodona
Antiarrítmicos	Disopiramida, dofetilida, dronedarona, quinidina		Digoxina
Antibióticos		Rifabutina ^a	
Anticoagulantes y medicamentos antiplaquetarios		Rivaroxaban	Cumarinas, cilostazol, dabigatran
Anticonvulsivos		Carbamazepina ^a	
Antidiabéticos			Repaglinida, saxagliptina
Anthelmínticos y Antiprotozoarios	Halofantrina		Praziquantel
Antihistaminicos	Astemizol,		Ebastina

Clasificación de medicamentos	Contraindicado	No recomendado	Usar con precaución
	mizolastina, terfenadina		
Medicamentos antimigrañosos	alcaloides del cornezuelo del centeno, como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)		Eletriptan
Antineoplásicos	Irinotecan	Dasatinib, nilotinib, trabectedina	Bortezomib, busulfan, Docetaxel, erlotinib, ixabepilona, lapatinib, trimetrexato, alcaloides de la vinca
Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos	Lurasidona, Midazolam oral, pimozida, sertindola, triazolam		Alprazolam, Aripiprazol, Brotizolam, Buspirona, Haloperidol, Midazolam IV, Perospirona, Quetiapina, Ramelteon, Risperidona
Antivirales			Maraviroc, Indinavir ^b , Ritonavir ^b , Saquinavir
Beta bloqueantes			Nadolol
Bloqueantes del canal de calcio	Bepidilo, Felodipino, Lercanidipino, Nisoldipino		Otras dihidropiridinas, incluyendo verapamilo
Medicamentos cardiovasculares, Misceláneos	Ivabradina, Ranolazina	Aliskireno	
Diuréticos	Eplerenona		
Medicamentos Gastrointestinales			Aprepitant, Domperidona
Immunosupresores		Everolimus	Budesonida, Ciclesonida, Ciclosporina, Dexametasona, Fluticasona,

Clasificación de medicamentos	Contraindicado	No recomendado	Usar con precaución
			Metilprednisolona, Rapamicina (también conocida cp,p sirolimus), Tacrolimus, Temsirolimus
Medicamentos reguladores de lípidos	Lovastatina, simvastatina		Atorvastatina
Medicamentos respiratorios		Salmeterol	
ISRSs, Tricíclicos y antidepresivos relacionados			Reboxetina
Medicamentos urológicos		Vardenafilo	Fesoterodina, Imidafenacina, Sildenafil, Solifenacina, Tadalafilo, Tolterodina
Otros	Colchicina, en pacientes con insuficiencia renal o hepática	Colchicina	Alitretinoína (formulación oral), cinacalcet, moxavaptan, tolvaptan

a Ver también *Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol*

b Ver también *Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol*

Medicamentos que pueden disminuir su concentración plasmática debido a itraconazol

La administración concomitante de itraconazol con el AINE meloxicam puede disminuir las concentraciones plasmáticas de meloxicam. Se recomienda usar meloxicam con precaución cuando se administra conjuntamente con itraconazol, se debe monitorizar sus efectos farmacológicos o efectos adversos. Se recomienda que la dosis de meloxicam, si se administra conjuntamente con itraconazol, se ajuste si fuera necesario.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Embarazo

Se dispone de información limitada sobre el uso de itraconazol durante el embarazo. Durante la experiencia post-comercialización, se han comunicado casos de anomalías congénitas. Entre estos casos hubo malformaciones esqueléticas, genitourinarias, cardiovasculares y oftálmicas, así como malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con itraconazol. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre la exposición a itraconazol durante el primer trimestre del embarazo - fundamentalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo por candidiasis vulvovaginal - no mostraron un aumento de riesgo de malformaciones en comparación con las mujeres de control no expuestas a ningún teratógeno conocido.

Estudios en animales han mostrado la toxicidad de itraconazol sobre la función reproductora (ver sección 5.3).

Itraconazol en cápsulas no debe utilizarse durante el embarazo excepto en casos potencialmente mortales en los que el posible beneficio para la madre supere el posible daño para el feto (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil

Itraconazol no está recomendado para las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe continuarse la anticoncepción eficaz hasta el siguiente período menstrual después del final del tratamiento con itraconazol.

Lactancia

Una pequeña cantidad de itraconazol se excreta en la leche materna. Deberá tomarse una decisión sobre si suspender la lactancia o abstenerse de utilizar itraconazol, para lo que se deberá tener en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay indicios de influencia primaria sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Se debe tener en cuenta cuando se conducen vehículos y se utiliza 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

Itraconazol cápsulas convencional

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 cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, pancreatitis, hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda muy grave) y reacciones cutáneas graves.

Ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de uso*. para información adicional acerca de otros efectos graves.

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

Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$)

Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes</i>	Sinusitis, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis
Trastornos de la sangre y de sistema linfático	
<i>Raras</i>	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad*
<i>Raras</i>	Enfermedad del suero, Edema angioneurótico, Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Raras</i>	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Raras</i>	Parestesia, Hipoestesia, Disgeusia
Trastornos oculares	
<i>Raras</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Raras</i>	Pérdida auditiva permanente o transitoria*, Tinnitus
Trastornos cardiacos	
<i>Raras</i>	Insuficiencia cardiaca congestiva*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Raras</i>	Disnea

Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, Náuseas
<i>Poco frecuentes</i>	Diarrea, Vómitos, Estreñimiento, Dispepsia, Flatulencia
<i>Raras</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Poco frecuentes</i>	Función hepática anormal
<i>Raras</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática muy grave)*, Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<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, Alopecia, Fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	
<i>Raras</i>	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos menstruales
<i>Raras</i>	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Raras</i>	Edema
Exploraciones complementarias	
<i>Raras</i>	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

Población pediátrica

La información de estudios en pacientes pediátricos con itraconazol cápsulas convencional, muestra que, en general, la naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a la observada en adultos, pero la incidencia es más alta en estos pacientes.

Itragerm cápsulas

En un estudio de seguridad y eficacia de 12 semanas realizado con Itragerm cápsulas, no hubo diferencias significativas entre Itragerm y los grupos de itraconazol convencionales respecto al tipo, a la frecuencia o a la gravedad de los eventos adversos informados u observados durante el estudio. El perfil de seguridad de las cápsulas de Itragerm fue consistente con el perfil de seguridad conocido de las cápsulas de itraconazol convencionales. En este estudio no se observaron eventos adversos nuevos o inesperados significativos atribuibles a Itragerm.

Itraconazol solución oral e intravenosa

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 de sistema linfático: Granulocitopenia, Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafilactoide

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperglucemia, Hiperpotasemia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos: Estado confusional

Trastorno del sistema nervioso: Neuropatía periférica*, Mareo, Somnolencia, temblor

Trastornos cardiacos: Insuficiencia cardiaca, Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipertensión, Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema pulmonar, Disfonía, Tos

Trastornos gastrointestinales: Trastorno gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática*, Hepatitis, Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema eritematoso. Hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia, Artralgia

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, Incontinencia urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema generalizado, Edema facial, Dolor en el pecho, Pirexia, Dolor, Cansancio, Escalofríos

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

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

En caso de sobredosificación, los pacientes deberán recibir tratamiento sintomático con medidas de apoyo. Dentro de la primera hora después de la ingestión, podrá realizarse un lavado gástrico.

Podrá utilizarse carbón activado si se considera adecuado. No se conoce ningún antídoto específico. Itraconazol no puede eliminarse mediante hemodiálisis

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicótico para uso sistémico, derivados del triazol.

Código ATC: J02AC02

Mecanismo de acción

Itraconazol inhibe la 14 α -demetilasa fúngica, lo que da lugar a la reducción de ergosterol y a la alteración de la síntesis de membrana por el hongo.

Efectos farmacodinámicos

Relación farmacocinética/farmacodinamia

El parámetro más importante para itraconazol es la relación AUC/MIC.

Este parámetro de farmacocinética-farmacodinamia demuestra que Itragerm 50 mg alcanza la relación AUC/MIC, que para una eficacia óptima debe ser superior a 25, tanto cuando se administra en ayunas como cuando se toma con alimentos para los microorganismos pertinentes de las micosis indicadas (ver sección 4.1).

Mecanismos 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 descritos son:

- Sobreexpresión de *ERG11*, el gen que contiene el código de 14-alfa-demetilasa (la enzima diana)
- Mutaciones puntuales en *ERG11* que dan lugar a la reducción de la afinidad de 14-alfa-demetilasa por itraconazol
- Sobreexpresión de transportador de fármaco que da lugar a una mayor salida de itraconazol de 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 azólicos en las especies de *Candida*, aunque la resistencia a un miembro de la clase no necesariamente confiere resistencia al resto de los azoles.

Puntos de corte

No se han establecido aún los puntos de corte de itraconazol para los hongos mediante los métodos EUCAST.

Utilizando los métodos CLSI, los puntos de corte sólo han sido establecidos para las especies de *Candida* en infecciones micóticas superficiales. Los puntos de corte de CLSI son: sensible $\leq 0,125$ mg/l y resistente > 1 mg/l.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y se sería interesante disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se están tratando infecciones graves. Si es necesario, se solicitará asesoramiento al experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

La sensibilidad *in vitro* de los hongos a itraconazol depende del tamaño del inóculo, la temperatura de incubación, la fase de crecimiento de los hongos y el medio de cultivo utilizado. Por estos motivos, la concentración inhibitoria mínima del itraconazol puede variar ampliamente. La sensibilidad de la tabla siguiente se basa en MIC90 < 1 mg itraconazol/l. No hay correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

Especies comúnmente sensibles
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (anteriormente <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Organismos inherentemente resistentes
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹ Estos microorganismos pueden estar presentes en los pacientes que han regresado de viajar fuera de Europa.

² Se han notificado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol .

³ Sensibilidad intermedia natural.

Eficacia clínica y seguridad

.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Propiedades fisicoquímicas generales

La disolución y solubilidad del fármaco es el paso limitante para la absorción oral de itraconazol. Los estudios de disolución *in vitro* han demostrado que no se requiere de un entorno ácido para la disolución de itraconazol de Itragerm 50 mg y que la disolución es mínima hasta que el pH es 6 o superior.

Características farmacocinéticas generales

La farmacocinética de itraconazol se ha investigado en sujetos sanos después de la administración única y repetida.

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. El pico de concentraciones plasmáticas fármaco sin modificar se alcanza entre 2 y 6 horas después de la administración oral. En un ensayo clínico en el que se compararon dosis únicas de Itragerm 50 mg cápsulas duras con las cápsulas duras de 100 mg de itraconazol convencional, ambas tomadas con una comida completa, la biodisponibilidad relativa (F_{rel}) de itraconazol observada de la formulación Itragerm50 mg fue del 181%. En este ensayo, la F_{rel} para la formulación de Itragerm50 mg cápsulas duras cuando se toma en ayunas frente a tomarlo con alimentos fue del 124%, mientras que para la formulación de cápsulas duras de 100 mg de itraconazol convencional, la F_{rel} fue del 156%.

En un ensayo clínico con diseño de reproducción de comparación de dos dosis únicas de Itragerm50 mg cápsulas duras con dos dosis únicas de cápsulas duras de 100 mg de itraconazol convencional, ambas tomadas con una comida completa, la variabilidad intrapaciente en la exposición total fue considerablemente menor para la formulación de Itragerm50 mg que para la formulación de 100 mg de itraconazol convencional, con valores del 27,8% y el 51,2% para el $AUC_{0-tlast}$ y del 22,2% y el 47,4% para el AUC_{0-inf} , respectivamente. No hubo superposición en los IC del 90% obtenidos para las dos formulaciones en cada una de las mediciones del AUC. Por tanto, la diferencia en la variabilidad intrapaciente, del orden del 50%, fue estadísticamente significativa en el nivel del 90%.

Distribución

La mayor parte del itraconazol plasmático se une a proteínas (99,8%), siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el metabolito hidróxido). Asimismo, presenta una afinidad notable por los lípidos. Solo el 0,2% del itraconazol plasmático está presente como fármaco libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el cuerpo (> 700 l), lo que sugiere su amplia distribución en los tejidos: Se observó que las concentraciones en los pulmones, los riñones, el hígado, los huesos, el estómago, el bazo y los músculos eran entre dos y tres veces superiores a las concentraciones plasmáticas correspondientes. Los cocientes del cerebro respecto al plasma fueron de aproximadamente 1 en perros beagle. La captación en tejidos queratinosos, la piel concretamente, es hasta cuatro veces superior a la del plasma.

Metabolismo o Biotransformación

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado dando lugar a un gran número de metabolitos. Uno de los metabolitos principales es el hidroxí-itraconazol, el cual tiene actividad antifúngica *in vitro* comparable a la del itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidroxí-itraconazol son aproximadamente del doble de las del itraconazol.

Tal como se observa en estudios *in vitro*, CYP 3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo del itraconazol.

Eliminación

Itraconazol se excreta en forma de metabolitos inactivos en aproximadamente un 35% en orina en un plazo de una semana y en aproximadamente el 54% en heces. La excreción renal del fármaco inicial es menor al 0,03% de la dosis, mientras que la excreción fecal del fármaco inalterado varía entre el 3% y el 18% de la dosis. La eliminación de itraconazol se reduce con dosis más elevadas debido a la saturación del metabolismo hepático.

Linealidad/ No linealidad

Como consecuencia de la farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en el plasma durante la administración repetida. Por lo general, se alcanzan concentraciones en equilibrio en un plazo de unos 15 días, con valores de C_{max} y AUC entre 4 y 7 veces superiores a los observados después de una dosis única. La semivida de eliminación media de itraconazol es de aproximadamente 40 horas después de la administración repetida.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Debe extremarse la precaución cuando se administre este fármaco a esta población de pacientes.

Insuficiencia renal: Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Debe extremarse la precaución cuando se administre este fármaco a esta población de pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre itraconazol no revelan indicios de genotoxicidad, carcinogenicidad primaria o alteración de la fertilidad. A dosis elevadas, se observaron efectos sobre la corteza suprarrenal, hígado y sistema fagocítico mononuclear, aunque parecen tener escasa importancia para el uso clínico propuesto. Se observó que itraconazol provoca un aumento dosis dependiente en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenia en ratas y ratones a dosis elevadas. Se observó una densidad mineral ósea general menor en perros jóvenes después de la administración crónica de itraconazol y, en ratas, reducción de la actividad de la placa ósea, adelgazamiento 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: Ftalato de hipromelosa, almidón glicolato sódico de patata (tipo A), sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.

Revestimiento de la cápsula dura: gelatina, Azul brillante FCF (E133) y dióxido de titanio (E171).

Tinta para impresión: Negra (SW-9008), formada por goma laca, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro (E172) y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Frascos de HDPE: 3 años

Blíster de lámina de aluminio semiduro (oPA/Al/PVC25/45/60): 3 años

Blíster Triplex (PVC/PE/PVdC250/30/90): 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio (doble lámina) y blíster triple. Tamaños de envases: 4, 6, 7, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 60.

Frasco de HDPE con tapón de PP blanco a prueba de niños y un revestimiento termosellado. Tamaños de envases: 15, 30, 60, 90.

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

Mayne Pharma UK Limited

66 Lincoln's Inn Fields

Londres WC2A 3LH

Reino Unido

Tel.: +44 (0) 20 7242 2022

Fax: +44 (0) 20 7242 9899

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77459

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

23/12/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2017.