

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. ITRAGERM 50 mg cápsulas duras

2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada cápsula dura contiene 50 mg de itraconazol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMAFARMACÉUTICA Cápsula dura. Tamaño 1 Azul opaco con la inscripción *i-50* en negro en la cápsula

4.DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas. Micosis superficiales: Itraconazol está indicado (en los casos en los que el tratamiento externo 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) y pitiriasis versicolor. Micosis sistémicas: Itraconazol está indicado para el tratamiento de micosis sistémicas, como candidiasis, aspergilosis e histoplasmosis. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos

4.2 Posología y forma de administración ITRAGERM 50 mg son para administración oral y pueden administrarse con o sin alimentos. Una cápsula dura de ITRAGERM 50 mg corresponde 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 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 la mano, tiña del pie)	1 cápsulas una vez al día	4 semanas
Dermatomicosis 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.

Itraconazol permanece durante un tiempo sustancialmente superior en la piel que en la sangre. Por tanto, la curación óptima se consigue 2-4 semanas después de la retirada de itraconazol en caso de micosis de la piel. ¹

Micosis sistémicas			
Indicación	Posología de ITRAGERM 50 mg cápsulas duras	Duración del tratamiento ¹⁾	Notas
Aspergilosis	2 cápsulas una vez al día	2-5 meses	En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)
Candidiasis	1-2 cápsulas una vez al día	3 semanas-7 meses	En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)
Histoplasmosis	2 cápsulas una vez al día hasta un máximo de 2 veces al día (por la mañana y por la noche)	8 meses	-

La duración del tratamiento deberá adaptarse dependiendo de la eficacia clínica.

Población pediátrica No recomendado. Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Pacientes de edad

avanzada No recomendado. Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Uso en pacientes con

insuficiencia renal La biodisponibilidad oral de itraconazol puede ser menor en pacientes con insuficiencia renal, por

lo que puede considerarse un ajuste de la dosis. Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Uso en

pacientes con insuficiencia hepática Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado. La semivida terminal de

itraconazol en los pacientes cirróticos está ligeramente prolongada, y la biodisponibilidad oral ligeramente reducida.

Podrá considerarse un ajuste de la dosis. Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. **4.3**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

6.1;La coadministración de los siguientes fármacos está contraindicada con itraconazol (ver sección 4.5): Están

contraindicados con itraconazol los sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, p.

ej., astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina,

sertindol y terfenadina. La coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos

sustratos, lo que puede conducir a prolongación de QTc y casos raros de *torsades de pointes*; Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4, como lovastatina y simvastatina; Inhibidores potentes de CYP3A4, como dronedarona; Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como dabigatrán; Triazolam y midazolam oral; Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina); Eletriptán; Nisoldipino; Itraconazol no deberá administrarse para indicaciones que no sean potencialmente mortales a pacientes que reciban disopiramida o halofantrina. 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 Una cápsula dura de ITRAGERM 50 mg corresponde 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. 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 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. 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 insuficiencia cardíaca congestiva; debe interrumpirse la administración de itraconazol si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento. 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* Se han producido casos muy aislados de hepatotoxicidad grave, incluidos algunos casos de insuficiencia hepática aguda 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. En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar las enzimas hepáticas. *Efecto de la acidez gástrica disminuida* En los estudios de disoluciones *in vitro* se ha demostrado que la disolución del itraconazol de ITRAGERM no se ve afectada por el aumento del pH. Por tanto, es improbable que los pacientes con aclorhidria o que toman fármacos reductores del ácido gástrico experimenten una reducción de la biodisponibilidad del itraconazol de ITRAGERM a diferencia del itraconazol convencional. *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. *Pacientes de edad avanzada:* Los datos clínicos sobre el uso de itraconazol en pacientes ancianos son limitados. Itraconazol no debería utilizarse en estos pacientes a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos. *Insuficiencia hepática* Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe extremar la precaución cuando se administre de este fármaco a esta población de pacientes. (Ver sección 5.2). *Insuficiencia renal* La biodisponibilidad por vía oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal puede ser menor. Se podrá considerar un ajuste de 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 las 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 sistémica como la esporotricosis, la blastomicosis, la histoplasmosis o la criptococosis (meníngea o no meníngeas) y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento. *Potencial de interacción* Itraconazol puede causar interacciones farmacológicas clínicamente importantes (Ver sección 4.5). Itraconazol no debe utilizarse en las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con inductores de CYP 3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, hierba de

San Juan). El uso de itraconazol con estos fármacos puede dar lugar a la aparición de concentraciones plasmáticas subterapéuticas de itraconazol y, por tanto, a fracaso del tratamiento. *Cepas con resistencia cruzada* En la candidiasis sistémica, si se sospecha de cepas de *Candida* resistentes al fluconazol, no puede deducirse que sean sensibles a itraconazol, por lo que deberá analizarse su sensibilidad antes del inicio del tratamiento con itraconazol.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. *Fármacos que afectan al metabolismo de itraconazol:* Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Se han llevado a cabo estudios de interacción con rifampicina, rifabutin y fenitoína, que son inductores potentes de CYP3A4. No se recomienda la combinación de itraconazol con estos inductores enzimáticos potentes, ya que en estos estudios la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxi-itraconazol disminuyó de una manera tan amplia que la eficacia podría reducirse considerablemente. No se dispone de datos en firme de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina, fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares. Los inhibidores potentes de esta enzima, como ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina pueden aumentar la biodisponibilidad de itraconazol. *2. Efectos de itraconazol en el metabolismo de otros fármacos:* Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por la familia del citocromo 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluidos los efectos secundarios. Cuando se utiliza medicación concomitante, debe consultarse la ficha técnica correspondiente para obtener información sobre la vía metabólica. Después de suspender el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Esto debe tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibidor de itraconazol en la medicación concomitante. También se ha notificado que itraconazol inhibe la glicoproteína-P (gp-P) gástrica, una bomba de eflujo transmembranaria que puede limitar la exposición sistémica a través de la inhibición de la absorción gastrointestinal. Como tal, la inhibición de la gp-P por itraconazol puede aumentar la absorción de fármacos afectados por este sistema de transporte. Algunos ejemplos son: *Están contraindicados con itraconazol los siguientes fármacos:* Astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol o terfenadina, puesto que la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a la prolongación de QT y casos raros de *torsades de pointes*; Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como lovastatina y simvastatina; Inhibidores potentes de CYP3A4, como dronedarona; Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como dabigatrán; Triazolam y midazolam oral; Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina); Eletriptán; Nisoldipino. Se debe tener precaución cuando se coadministran itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas debidas a la enzima metabolizadora del fármaco, CYP3A4, los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los del itraconazol. Los siguientes fármacos deben utilizarse con cuidado y se deberían monitorizar sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios. Su dosis, si se coadministran con itraconazol, se debe de reducir, si es necesario: Anticoagulantes orales, como warfarina; Inhibidores de la proteasa del VIH como ritonavir, indinavir, saquinavir; Ciertos agentes antineoplásicos como vincristina y vimblastina, busulfán, docetaxel y trimetrexato; Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamilo; Determinados agentes inmunodepresores: ciclosporina, tacrolimús, rapamicina (también conocido como sirolimús); Determinados inhibidores de la HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como atorvastatina; Determinados glucocorticoides, como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona.; Digoxina; Otros: carbamazepina, cilostazol, buspirona, disopiramida, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam i.v., rifabutin, ebastina, fentanilo, halofantrina, repaglinida y reboxetina. La importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de esta modificación durante la administración concomitante siguen sin estar claras. No se ha observado ninguna interacción de itraconazol con zidovudina (AZT) y fluvastatina. No se han observado efectos inductores de itraconazol sobre el metabolismo de etiniloestradiol ni de la noretisterona. *3. Efecto sobre la unión a proteínas:* Estudios *in vitro* han mostrado que no hay interacción sobre la unión a proteínas plasmáticas entre itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida o sulfadimidina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** *Fertilidad* No hay indicios de influencia primaria sobre la fertilidad (ver sección 5.3). *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. En estudios con animales se ha mostrado la toxicidad de itraconazol sobre la función reproductora (ver sección 5.3). Las cápsulas duras de itraconazol no deben 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 cantidad muy pequeña 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. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria** 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** Se han descrito las reacciones adversas siguientes en ensayos clínicos con cápsulas de itraconazol o a partir de notificaciones espontáneas de la experiencia post-comercialización para todas las formulaciones de itraconazol. En ensayos clínicos en los que participaron 2.104 pacientes tratados con itraconazol por dermatomicosis y onicomicosis, los acontecimientos adversos descritos con mayor frecuencia fueron de origen digestivo, dermatológico y hepático. En la tabla siguiente se presentan reacciones farmacológicas adversas clasificadas por sistema orgánico. En cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se presentan por frecuencia, utilizando el siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por sistema orgánico	Frecuentes De $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes De $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras De $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, enfermedad sérica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipopotasemia, hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos, parestesia	Hipoestesia	Neuropatía periférica*
Trastornos oculares			Trastorno visual	Visión borrosa y diplopia
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos	Pérdida auditiva transitoria o permanente*
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, flatulencia	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, aumento de alanina aminotransferasa, y aumento de aspartato aminotransferasa	Aumento de las enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática aguda*, hepatitis, hepatotoxicidad*
Trastornos de los tejidos epidérmicos y subcutáneos	Exantema	Urticaria, alopecia, prurito		Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria	Incontinencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		Trastornos de la menstruación		Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Edema	Pirexia	

* Ver sección 4.4. 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 Intoxicación 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. 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 superficiales y sistémicas indicadas (ver sección 4.1). Por consiguiente, para el tratamiento de estas indicaciones, ITRAGERM puede considerarse una alternativa terapéutica al innovador producto Sporanox. 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. Con los métodos CLSI, únicamente se han establecido los valores críticos de itraconazol para la especie *Candida* de infecciones micóticas superficiales. Los valores críticos 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 determinadas especies, y se prefiere obtener información local sobre la resistencia, especialmente en el tratamiento de infecciones graves. En función de la necesidad, deberá solicitarse el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencia ponga en duda la utilidad del fármaco, al menos en algunos tipos de infecciones. 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 en gran medida. 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

Penicillium marneffei ¹
Pseudallescheria boydii
Sporothrix schenckii
Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema
Candida glabrata ³
Candida krusei
Candida tropicalis ³
Organismos inherentemente resistentes
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
Scedosporium proliferans
Scopulariopsis spp.

¹ Estos microorganismos pueden estar presentes en los pacientes que han regresado de viajar fuera de Europa. ² Se han descrito cepas resistentes a itraconazol de Aspergillus fumigatus. ³ Sensibilidad intermedia natural. **5.2**

Propiedades farmacocinéticas: 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 (Frel) de itraconazol observada de la formulación ITRAGERM 50 mg fue del 181%. En este ensayo, la Frel para la formulación de ITRAGERM 50 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 Frel fue del 156%. En un ensayo clínico con diseño de reproducción de comparación de dos dosis únicas de ITRAGERM 50 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 ITRAGERM 50 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. 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 el 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 $C_{máx}$ 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. 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 aplicable. **6.3 Período de validez** Frascos de HDPE: 3 años Blíster de lámina de aluminio semiduro (oPA/Al/PVC25/45/60): 3 años Blíster triple (PVC/PE/PVdC250/30/90): 2 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** Tamaños de envases Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. Blíster de lámina de aluminio semiduro Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. Blíster triple No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blíster de lámina de aluminio semiduro y blíster triple. Tamaños de envases: 7, 14, 60. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** 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 **Representante local:** ISDIN SA Provençals 33 08019 Barcelona España
- 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 77.459
- 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Enero 2014
- 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Diciembre de 2013 **PRESENTACION Y PVP:** Itragerm 50 mg cápsulas duras. Presentaciones: 7 cápsulas PVL: 4,16 € PVP: 6,24 € PVP IVA: 6,49 € 14 cápsulas PVL: 8,32€ PVP: 12,49 € PVP IVA: 12,99 € Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Fecha de elaboración del material: Julio 2016.