

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Itraisdin Cápsulas 50 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de Itraconazol

Los demás componentes son:

Excipientes: Ftalato de Hipromelosa, Carboximetilalmidón Sódico, Dióxido de Sílice Coloidal, Estearato de Magnesio, c.s.p.

Cápsula: Gelatina, Azul brillante FCF, Dióxido de Titanio, c.s.p.

**3. INDICACIONES TERAPEUTICAS**

**Itragerm 50 mg cápsulas 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. POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**

**Itraisdin cápsulas 50 mg** son para administración oral y pueden administrarse con o sin alimentos.

Una cápsula dura de **Itraisdin cápsulas 50 mg** corresponde a una cápsula dura de 100 mg de Itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de **Itraisdin cápsulas 50 mg** es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas de Itraconazol convencional

La pauta posológica de **Itraisdin cápsulas 50 mg** en adultos para cada indicación es la siguiente:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

<b>Micosis superficial (de la piel, mucosas, ojos)</b>		
<b>Indicación</b>	<b>Posología de Itraisdin cápsulas 50 mg</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
<b>Pitiriasis versicolor</b>	2 cápsulas una vez al día	7 días
<b>Tiña corporal, tiña crural</b>	1 cápsulas una vez al día	2 semanas
<b>Dermatomicosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies (tiña de la mano, tiña del pie)</b>	1 cápsulas una vez al día	4 semanas
<b>Dermatomicosis de las uñas (tiña ungueal)</b>	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 1-4 semanas después de la retirada de Itraconazol en caso de micosis de la piel. **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.**

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

<sup>1)</sup> La duración del tratamiento deberá adaptarse dependiendo de la eficacia clínica.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

### Población pediátrica

Los datos clínicos sobre el uso de Itraconazol en pacientes pediátricos son limitados. No hay experiencia en niños. 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. No hay experiencia en pacientes de edad avanzada. Itraconazol no debería utilizarse en estos pacientes a menos que el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

### 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.

### 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.

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. Se recomienda precaución en pacientes con la función hepática reducida ya que los niveles plasmáticos de Itraconazol pueden incrementarse en estos pacientes.

## 5. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al Itraconazol o cualquier componente de este producto.
- La coadministración de los siguientes fármacos está contraindicada con Itraconazol:
  - 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

- 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
  - Itraconazol no debe usarse durante el embarazo para indicaciones que no sean potencialmente mortales

### 6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

**Una cápsula dura de Itraisdin cápsulas 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 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 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

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 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 **Itraisdin cápsulas 50 mg** 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 **Itraisdin cápsulas 50 mg** 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

### ***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.

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. Se recomienda precaución en pacientes con la función hepática reducida ya que los niveles plasmáticos de Itraconazol pueden incrementarse en estos pacientes.

### ***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. 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 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 blastomycosis, 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.

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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

### ***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.

## **7. INTERACION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

### *1. 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, rifabutina 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 hidroxitraconazol 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. Esto debe tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitor 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

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 coadministren 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., rifabutina, 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:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

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.

## **8. EMBARAZO, FERTILIDAD Y LACTANCIA**

### ***Fertilidad***

No hay indicios de influencia primaria sobre la fertilidad

### ***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 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.

Las cápsulas 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.

### ***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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

**9. EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIA PESADA**

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.

**10. 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 dermatomycosis y oncomycosis, 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)

<b>Clasificación por sistema orgánico</b>	<b>Frecuentes</b> De $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Poco frecuentes</b> De $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raras</b> De $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Frecuencia no conocida</b> (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, enfermedad sérica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				Hipopotasemia, hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea, mareos, parestesia	Hipoestesia	Neuropatía periférica
<b>Trastornos oculares</b>			Trastorno visual	Visión borrosa y diplopia
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Acúfenos	Pérdida auditiva transitoria o permanente
<b>Trastornos cardíacos</b>				Insuficiencia cardíaca congestiva
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, náuseas	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, flatulencia	Pancreatitis	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Hiperbilirrubinemia, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Aumento de las enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, hepatotoxicidad
<b>Trastornos de los tejidos epidérmicos y subcutáneos</b>	Exantema	Urticaria, alopecia, prurito		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				Mialgia, artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Polaquiuria	Incontinencia urinaria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</b>		Trastornos de la menstruación		Disfunción eréctil
<b>Trastornos generales y afecciones del lugar de administración</b>		Edema	Pirexia	

## 11. 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.

## 12. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### Grupo farmacoterapéutico:

Antimicótico para uso sistémico, derivados del triazol.

Código ATC: J02AC02

### Mecanismo de acción

Itraconazol inhibe la 14 $\alpha$ -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 **Itraisdin cápsulas 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

### 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.

<b>Especies comúnmente sensibles</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp.
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

<i>Malassezia</i> (anteriormente <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
<i>Penicillium marneffe</i>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<b>Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>2</sup>
<b>Organismos inherentemente resistentes</b>
<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.

<sup>1</sup> Se han descrito cepas resistentes a Itraconazol de *Aspergillus fumigatus*.

<sup>2</sup> Sensibilidad intermedia natural.

### 13. 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 **Itraisdin cápsulas 50 mg** con las cápsulas de 100 mg de Itraconazol convencional, ambas tomadas con una comida completa, la biodisponibilidad relativa ( $F_{rel}$ ) de Itraconazol observada de la formulación

**Itraisdin cápsulas 50 mg** fue del 181%. En este ensayo, la  $F_{rel}$  para la formulación de **Itraisdin cápsulas 50 mg** cuando se toma en ayunas frente a tomarlo con alimentos fue del 124%, mientras que para la formulación de cápsulas de 100 mg de Itraconazol convencional, la  $F_{rel}$  fue del 156%.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

En un ensayo clínico con diseño de reproducción de comparación de dos dosis únicas de **Itraisdin cápsulas 50 mg** con dos dosis únicas de cápsulas 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 **Itraisdin cápsulas 50 mg** que para la formulación de 100 mg de Itraconazol convencional, con valores del 27,8% y el 51,2% para el  $AUC_{0-t_{last}}$  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 hidrox-iitraconazol, el cual tiene actividad antifúngica *in vitro* comparable a la del Itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidrox-iitraconazol 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  $C_{máx.}$  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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg

### *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.

### **14. DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLINICA**

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.

### **15. DATOS FARMACEUTICOS**

#### **15.1 Lista de excipientes**

Excipientes: **Según lo aprobado en el registro sanitario**

Cápsula: Gelatina, Azul brillante FCF, Dióxido de Titanio, c.s.p

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

**15.2 Incompatibilidades:** No procede.

**15.2 Periodo de eficacia:** 24 meses ~~3 años~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ITRAISDIN CÁPSULAS 50 mg**

**15.3 Precauciones de almacenamiento**

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conserve las cápsulas en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

**16. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO Y FABRICANTE**

**Responsable de la fabricación:**

Mayne Pharma International Pty Ltd  
1538 Main North Road, Salisbury South, SA 5106  
Australia

**Acondicionado por:**

Medicofarma S.A., **ul. Tarnobrzeska 13, Radom, 26-600**, Polonia.  
y/o Pharmapack Technologies PTY.LTDA, 7 Inman Road, Dee Why, NSW 2099 Australia

**Importado por:** Isdin Chile Ltda. Luis Thayer Ojeda 166 Of. 803 Providencia, Santiago, Chile.

**Distribuido por:** Droguería Perilogistics Ltda. Av Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile.

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

Reg. ISP N° F-xxxxxxx

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)