



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO
ITRACONAZOL MYLAN 100 mg cápsulas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de ITRACONAZOL MYLAN 100 mg contiene:

Itraconazol (D.O.E.).....100,0 mg

Para excipientes ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamientos de corta duración

Itraconazol está indicado en la candidiasis vulvovaginal, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, queratitis fúngica y candidiasis oral.

Tratamientos de larga duración

Itraconazol está indicado en onicomicosis causadas por dermatofitos y cándidas, en la aspergilosis y candidiasis sistémicas, criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica), histoplasmosis, esporotricosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis y otras micosis sistémicas o tropicales menos frecuentes.

4.2. Posología y forma de administración

Para obtener una máxima absorción, es esencial administrar itraconazol inmediatamente después de una comida.

Las cápsulas deben tragarse enteras.

Indicaciones	Dosis	Duración
Indicaciones ginecológicas • Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día o 200 mg 1 vez /día	1 día 3 días
Indicaciones dermatológicas / oftalmológicas : • Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
• Dermatofitosis	200 mg 1 vez/día o 100 mg 1 vez/día	7 días o 15 días (1)
• Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días (2)
• Queratitis fúngica	200 mg 1 vez/día	21 días

(1) En zonas altamente queratinizadas como tinea pedis plantar y tinea manus palmar se requieren 200 mg dos veces al día durante 7 días, o 100 mg al día durante 30 días.

(2) En algunos pacientes inmunocomprometidos, p.ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados, la biodisponibilidad oral de itraconazol puede estar disminuida. Por lo tanto, puede ser necesario doblar las dosis.

- Onicomycosis: se pueden seguir dos pautas de tratamiento diferentes: tratamiento pulsátil o tratamiento continuo.

- *Tratamiento pulsátil* (Ver tabla a continuación):

Un tratamiento pulsátil consiste en la administración de dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces al día) durante una semana.

En las infecciones de las uñas de las manos se recomiendan dos tratamientos pulsátiles, y en las infecciones de las uñas de los pies tres tratamientos pulsátiles. Los tratamientos pulsátiles se separan siempre por intervalos de tres semanas sin tratamiento. La respuesta clínica llegará a evidenciarse con el crecimiento de las uñas, después de la interrupción del tratamiento.

Lugar de la onicomycosis	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con itraconazol			Segundo ciclo pulsátil	Sin tratamiento con itraconazol			Tercer ciclo pulsátil
Sólo las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con itraconazol			Segundo ciclo pulsátil				

- *Tratamiento continuo:*

Dos cápsulas al día (200 mg 1 vez al día) durante 3 meses.

La eliminación de itraconazol de los tejidos de la piel y uñas es más lenta que a partir del plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de finalizar el tratamiento en infecciones cutáneas, y 6 a 9 meses después de terminar el tratamiento en infecciones de las uñas.

Micosis sistémicas (las dosis recomendadas varían según la infección a tratar):

Indicaciones	Dosis	Duración media	Observaciones
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2 - 5 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100 - 200 mg 1 vez/día	3 semanas - 7 meses	
Criptococosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	2 meses -1 año	Terapia de mantenimiento (casos)

Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día		meníngeos): 200 mg 1 vez /día
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	8 meses	
Esporotricosis	100 mg 1 vez/día	3 meses	
Paracoccidioidomicosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	
Cromomicosis	100 - 200 mg 1 vez/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	6 meses	

4.3 Contraindicaciones

- Itraconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a sus excipientes.
- Itraconazol solamente debe administrarse a mujeres embarazadas cuando su vida esté amenazada y cuando en estos casos el beneficio potencial sobrepase el daño potencial para el feto. Se deberían de tomar medidas anticonceptivas adecuadas en aquellas mujeres en edad fértil y que están tomando itraconazol hasta el siguiente periodo menstrual después de finalizar el tratamiento con itraconazol.
- Itraconazol está contraindicado durante la lactancia, no obstante se sopesarán los posibles riesgos frente a los posibles beneficios.
- Itraconazol está contraindicado con terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, dofetilida, quinidina, pimozida, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4, tales como simvastatina y lovastatina, triazolam y midazolam oral .

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En un estudio con itraconazol IV en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; éste desapareció antes de la siguiente infusión. Se desconoce la importancia clínica de estos hechos en las formulaciones vía oral.
- Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrope negativo e itraconazol se ha asociado con informes de insuficiencia cardiaca congestiva. Itraconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con historia de la misma, a menos que el beneficio supere el riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, régimen de dosificación y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardiaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardiacos, 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 cardiaca congestiva, deberían ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva. Debe interrumpirse la administración de itraconazol si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento.
- Los bloqueadores de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrope negativo que puede sumarse al de itraconazol; itraconazol puede inhibir el metabolismo de los

bloqueadores de los canales del calcio. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se administren itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio conjuntamente.

- Itraconazol tiene un potencial clínicamente importante de interacciones con otros fármacos. (ver 4.5., *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
- *Acidez gástrica disminuida*: Es perjudicial para la absorción de itraconazol una acidez gástrica disminuida. En pacientes que están recibiendo un tratamiento con fármacos que neutralizan la acidez (p.ej. hidróxido de aluminio), estos medicamentos deberán de ser administrados por lo menos dos horas después de la administración de itraconazol. En pacientes con aclorhidria, tales como algunos enfermos de SIDA, y en pacientes tratados con supresores de la secreción ácida (p.ej. antagonistas- H_2 , inhibidores de la bomba de protones) es recomendable administrar itraconazol junto con algún refresco de cola.
- *Uso pediátrico*: dado que la experiencia clínica con itraconazol en pacientes pediátricos es limitada, no debería utilizarse itraconazol en estos pacientes a menos que el beneficio justifique los posibles riesgos.
- Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, como algunos casos de insuficiencia hepática aguda muy grave, con el uso de itraconazol. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática.
En pacientes con aumento de los enzimas hepáticos 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 los enzimas hepáticos.
- *Insuficiencia hepática*: itraconazol se metaboliza fundamentalmente en el hígado. La vida media terminal de itraconazol en pacientes cirróticos es algo prolongada. La biodisponibilidad por vía oral en pacientes cirróticos resulta ligeramente disminuida. Debería de considerarse un ajuste de la dosis.
- Si se manifestase neuropatía atribuible a itraconazol, deberá suspenderse el tratamiento.
- *Insuficiencia renal*: la biodisponibilidad por vía oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal es menor. Se debería de considerar un ajuste de la dosis.
- No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos azoles. Se debe de prescribir con precaución itraconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1. Fármacos que afectan al metabolismo de itraconazol:

Se han llevado a cabo estudios con rifampicina, rifabutin y fenitoína. No se recomienda la combinación de itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos, ya que en estos estudios la biodisponibilidad de itraconazol e hidroxí-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 carbamacepina, fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.



Como itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, los inhibidores potentes de este enzima pueden aumentar la biodisponibilidad de itraconazol. Ejemplos son ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina.

4.5.2. Efectos de itraconazol en el metabolismo de otros fármacos:

4.5.2.1. 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, incluyendo sus efectos secundarios. Después de interrumpido el tratamiento, los niveles plasmáticos de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (ver 5.2., *Propiedades farmacocinéticas*). Esto debe de tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitor de itraconazol en la medicación concomitante.

Ejemplos conocidos son:

Fármacos que no deberían ser utilizados durante el tratamiento con itraconazol:

Terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, triazolam, midazolam oral, dofetilida, quinidina, pimozida e inhibidores de la CoA-HMG reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como lovastatina y simvastatina.

Los bloqueadores de los canales del calcio pueden tener efectos inotropos negativos que pueden sumarse a los de itraconazol; itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales del calcio. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administren itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio conjuntamente.

Fármacos cuyos niveles plasmáticos, efectos o efectos secundarios deberían de ser monitorizados: su dosis, si se coadministran con itraconazol, se debe de reducir, si es necesario:

- Anticoagulantes orales
- Inhibidores de la proteasa VIH, tales como ritonavir, indinavir, saquinavir
- Ciertos agentes antineoplásicos, tales como alcaloides de la vinca, busulfán, docetaxel y trimetrexate
- Bloqueadores de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4, tales como dihidropiridinas y verapamilo
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus)
- Otros: digoxina, carbamacepina, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam iv, rifabutin, metilprednisolona, ebastina y reboxetina.

4.5.2.2. No se ha observado ninguna interacción con AZT (zidovudina) y fluvastatina.

No se han observado efectos inductores de itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol ni de la noretisterona.

4.5.3. Efecto sobre la unión a proteínas:

Estudios *in vitro* han mostrado que no hay interacción sobre la unión a proteínas entre itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfometacina.

4.6. Embarazo y lactancia

- Cuando se administra itraconazol a altas dosis a ratas gestantes (40 mg/kg/día o mayores) y a ratones (80 mg/kg/día o mayores) se ha observado un aumento de la incidencia de anomalías en el desarrollo fetal y efectos secundarios sobre el embrión. No se dispone de estudios sobre el uso de itraconazol en mujeres embarazadas. Consecuentemente, sólo se administrará itraconazol en casos de micosis sistémicas que pongan en riesgo la vida de la paciente y cuando, en este caso, los beneficios potenciales justifiquen los daños potenciales al feto.

- Una pequeña cantidad de itraconazol se excreta en la leche materna. Antes de utilizar itraconazol deberán sopesarse los posibles beneficios del tratamiento con itraconazol frente a los posibles riesgos, en caso de lactancia. En caso de duda, la paciente no debería de amamantar.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se ha observado que itraconazol afecte la capacidad de conducir ni de manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasificaron según la frecuencia, utilizando el siguiente convenio: Raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados. Basándose en la experiencia post-comercialización, las siguientes reacciones adversas también han sido comunicadas:

- Trastornos metabólicos y nutricionales
Muy raros: hipopotasemia
- Trastornos del Sistema Nervioso Central
Muy raros: neuropatía periférica, dolor de cabeza, y mareos
- Trastornos cardíacos
Muy raros: insuficiencia cardiaca congestiva
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raros: edema pulmonar
- Trastornos gastrointestinales
Muy raros: dolor abdominal, vómitos, dispepsia, náusea, diarrea y estreñimiento
- Trastornos hepatobiliares
Muy raros: insuficiencia hepática aguda muy grave, hepatotoxicidad grave, hepatitis y aumento reversible en los enzimas hepáticos
- Trastornos de los tejidos epidérmicos y subcutáneos
Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, alopecia, rash, y prurito
- Sistema reproductivo y trastornos de las mamas
Muy raros: trastornos menstruales
- Trastornos generales y afecciones del lugar de administración
Muy raros: reacciones alérgicas y edema.

4.9. Sobredosificación

No se han descrito casos de sobredosis. En caso de intoxicación accidental, deberán tomarse medidas de apoyo, incluido lavado gástrico, dentro de la primera hora después de la ingestión. Si se considera apropiado se puede administrar carbón activado. Itraconazol no puede eliminarse por hemodiálisis. No existe ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Itraconazol es un derivado triazólico, activo frente a infecciones causadas por dermatofitos (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), levaduras (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum* spp., *Candida* spp., incluida *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* y otros varios tipos de levaduras y hongos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que itraconazol interfiere la síntesis del ergosterol en las células fúngicas. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular de los hongos. El deterioro de su síntesis produce, a la larga, un efecto antifúngico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad por vía oral de itraconazol es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan entre 3 y 4 horas después de la administración oral. La eliminación del plasma es bifásica, con una semivida terminal de 1-1,5 días. Durante la administración crónica, se alcanzó el estado de equilibrio tras 1-2 semanas. Las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio de itraconazol, 3-4 horas después de la toma del fármaco, fueron 0,4 µg/ml (100 mg o.d.), 1,1 µg/ml (200 mg o.d.) y 2,0 µg/ml (200 mg b.i.d.). La unión a proteínas plasmáticas de itraconazol es 99,8%. Las concentraciones de itraconazol en sangre fueron el 60%, en relación con las concentraciones plasmáticas. La absorción en tejidos queratínicos, especialmente la piel, es 4 veces superior a la del plasma, y la eliminación de itraconazol se relacionó con la regeneración epidérmica. En contraposición con los niveles plasmáticos, los cuales no pueden detectarse después de 7 días tras la suspensión del tratamiento, los niveles terapéuticos en la piel continúan durante 2-4 semanas tras finalizar el tratamiento de 4 semanas. Se han detectado niveles de itraconazol en la queratina ungueal una semana después del inicio del tratamiento y estos persistieron durante al menos 6 meses después de finalizarse el tratamiento de 3 meses. Itraconazol también está presente en el sebo y, en menor medida, en sudor.

Itraconazol también se distribuye ampliamente por los tejidos que son propensos a invasión fúngica. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos o tres veces superiores a las correspondientes concentraciones plasmáticas.

Los niveles terapéuticos en los tejidos vaginales se mantuvieron durante otros 2 días tras la finalización del tratamiento de 3 días, a dosis diaria de 200 mg, y durante otros 3 días tras la finalización del tratamiento de 1 día, a 200 mg b.i.d.

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Uno de estos metabolitos es el hidroxí-itraconazol, el cual posee una actividad antifúngica *in vitro* comparable a la de itraconazol. Los niveles antifúngicos del fármaco medidos mediante biovaloración fueron 3 veces, aproximadamente, los de itraconazol, cuando se valora por medio de una cromatografía líquida de alta presión. La excreción por heces del fármaco madre varía entre 3-18% de la dosis. La excreción renal del fármaco inicial es menor al 0,03% de la dosis. El 35% aprox. de la dosis se excreta como metabolitos por vía urinaria, en una semana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esferas de azúcar (constituidas por almidón de maíz y sacarosa), poloxámero 188 e hipromelosa.

La cápsula dura de gelatina está compuesta de: gelatina, agua, indigotina (E132), amarillo de quinoleína (E104) y dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

Ninguna

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

Manténgase el medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con 6, 7, 14, 18 ó 100 (envase clínico) cápsulas en blister de Aluminio/Aluminio.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No se requieren.

7. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.

Plom 2-4, 5º Planta (Barcelona)

- 08038 - España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO