

SPORANOX®
ITRACONAZOL 10 mg/ml
Solución Oral

Venta bajo receta

Industria belga

FÓRMULA CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Cada ml contiene: Itraconazol 10 mg. Excipientes: hidroxipropil- β -ciclodextrina, sorbitol 70%, propilenglicol, ácido clorhídrico, sacarina sódica, hidróxido de sodio, sabor cereza 1, sabor cereza 2, sabor caramelo, agua purificada c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antimicótico para uso sistémico, derivados del triazol. Código ATC: J02AC02.

INDICACIONES

SPORANOX® solución oral está indicado:

- Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica en pacientes HIV-positivos u otros inmunocomprometidos.
- Como profilaxis de infecciones fúngicas profundas, en pacientes con cáncer hematológico o que se sometieron a un trasplante de médula ósea, y que se espera que se conviertan en neutropénicos (es decir, < 500 células/ μ l).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Estudios *in vitro* han demostrado que itraconazol altera la síntesis de ergosterol en las células micóticas. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo. La alteración de su síntesis resulta en un efecto antimicótico.

Relación farmacocinética (PK) / farmacodinámica (PD)

No se comprende aún la relación PK/PD para itraconazol, y para los triazoles en general.

Efectos farmacodinámicos

Microbiología

Itraconazol, un derivado triazólico, posee un amplio espectro de actividad.

Para itraconazol, el CLSI solo estableció valores críticos para *Candida* spp. de infecciones micóticas superficiales (CLSI M27-A2). Los valores críticos del CLSI son los siguientes: susceptible $\leq 0,125$; susceptible, dosis-dependiente 0,25-0,5 y resistente ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$. El CLSI no estableció valores críticos interpretativos para los hongos filamentosos.

Se han establecido valores críticos EUCAST de itraconazol para *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* y *A. terreus*, y son los siguientes: susceptibles ≤ 1 mg/l, resistente > 2 mg/l. Aún no se han establecido valores críticos EUCAST para itraconazol y *Candida* spp.

Estudios *in vitro* demuestran que itraconazol inhibe el crecimiento de una amplia variedad de hongos patógenos para los humanos en concentraciones habitualmente ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Estos incluyen:

Candida spp. (incluidos *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., incluidos *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii* y *Trichosporon* spp. Itraconazol también tuvo actividad *in vitro* contra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichopyton* spp. y varias levaduras y hongos más.

Candida krusei; *Cándida glabrata* y *Cándida guilliermondii* son generalmente las especies menos susceptibles de *Cándida*, con algunas cepas que muestran una resistencia inequívoca a itraconazol *in vitro*.

Los principales tipos de hongos que no son inhibidos por itraconazol son *Zygomycetes* (por ejemplo: *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. y *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp.

La resistencia al azol parece desarrollarse lentamente y con frecuencia es el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que se describieron son una sobreexpresión de ERG11, que codifica la enzima objetivo 14 α -demetilasa, mutaciones puntuales en ERG11 que llevan a una afinidad objetivo disminuida y/o a una sobreexpresión del transportador que resulta en un eflujo aumentado. La resistencia cruzada entre los miembros de la clase azol se observó dentro de *Candida* spp., aunque la resistencia de un miembro de la clase no necesariamente otorga resistencia a los otros azoles. Se ha reportado sobre cepas itraconazol-resistentes de *Aspergillus fumigatus*.

Propiedades farmacocinéticas

Itraconazol

Características farmacocinéticas generales Las concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol se alcanzan dentro de las 2,5 horas después de la administración de la solución oral.

Como consecuencia de una farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en plasma durante la administración de dosis múltiples. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan aproximadamente dentro de los 15 días, con valores de C_{max} y AUC de 4 a 7 veces mayores que aquellos observados después de una dosis única. En estado estacionario valores de C_{max} de aproximadamente 2 $\mu\text{g/ml}$ son alcanzados después de la administración oral de 200 mg una vez al día. La vida media terminal de itraconazol por lo general varía de 16 a 28 horas luego de una dosis única y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas. Una vez que el tratamiento ha terminado, disminuyen las concentraciones plasmáticas de itraconazol a concentraciones casi indetectables dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. El aclaramiento plasmático total promedio del itraconazol después de una administración intravenosa es 278 ml/min. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis mayores debido al metabolismo hepático saturable.

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración de la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol se alcanzan dentro de las 2,5 horas posteriores a la administración de la solución oral bajo condiciones de ayuno. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol con alimentos es de aproximadamente el 55% y aumenta en un 30% cuando se toma la solución oral en ayunas.

La exposición al itraconazol es mayor con la solución oral que con la formulación en cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco (ver “Advertencias y precauciones”).

Distribución

La mayor parte del itraconazol en plasma se encuentra unido a las proteínas (99,8%) siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad para los lípidos. Sólo el 0,2% de itraconazol en plasma se encuentra presente como droga libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el organismo (> 700 L), sugiriendo una distribución extensiva en los tejidos. Se halló que las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos a tres veces mayores que las concentraciones en plasma correspondientes, y la captación en los tejidos queratinosos, piel en particular, hasta cuatro veces superior. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho menores que en plasma, pero se ha demostrado eficacia contra infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Estudios *in vitro* han demostrado que CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo de itraconazol. El principal metabolito es hidroximetabolito, el cual tiene una actividad antimicótica *in vitro* comparable a la de itraconazol; las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el doble de los de itraconazol.

Excreción

Itraconazol es excretado principalmente como metabolitos inactivos en orina (35%) y en heces (54%) dentro de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el conteo del metabolito activo de hidroximetabolito de menos del 1% de una dosis intravenosa.

Con base en una dosis oral radiomarcada, la excreción fecal de la droga principal varía de 3% a 18% de la dosis.

Como la redistribución de itraconazol de los tejidos queratinosos parece ser insignificante, la eliminación de itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. Contrariamente al plasma, la concentración en la piel persiste de 2 a 4 semanas después de la discontinuación de un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de la uña, donde se puede detectar itraconazol tan rápido como en 1 semana después del inicio del tratamiento, durante al menos seis meses después de finalizar un período de tratamiento de 3 meses.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática

Itraconazol es metabolizado predominantemente en el hígado. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en 6 sujetos sanos y en 12 sujetos cirróticos a quienes se les administró una dosis única de 100 mg de itraconazol en cápsula. Se observó una reducción importante desde el punto de vista estadístico en la media $C_{m\acute{a}x}$ (47%) y un aumento doble en la vida media de eliminación (37 ± 17 horas vs. 16 ± 5 horas) de itraconazol en sujetos cirróticos en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, la exposición total a itraconazol, basada en el AUC era similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. No existe información disponible en el uso prolongado de itraconazol en pacientes cirróticos (ver “Posología y Modo de Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

Insuficiencia renal

Existe limitada información disponible sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Un estudio farmacocinético que utilizó una dosis única de 200-mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) fue conducido en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: n=7; hemodiálisis: n=7; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: n=5). En sujetos urémicos con un aclaramiento de creatinina promedio de $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, la exposición, con base en el AUC, fue ligeramente reducida comparada con los parámetros de población normal. Este estudio no demuestra ningún efecto importante de hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua en la farmacocinética de itraconazol (T_{max} , C_{max} , y AUC_{0-8h}). La concentración de plasma contra perfiles de tiempo mostró una amplia variación interindividual en los tres grupos.

Después de aplicar una dosis intravenosa única, las vidas medias terminales promedio de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (definida en este estudio como $CrCl$ 50-79 ml/min), moderada (definida en este estudio como $CrCl$ 20-49 ml/min), y severa (definida en este estudio como $CrCl$ <20 ml/min) fueron similares a las de los sujetos sanos, (rango de medios 42-49 horas contra 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos, respectivamente). La exposición general al itraconazol, con base en el AUC, fue disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa aproximadamente en un 30% y 40%, respectivamente, comparado con sujetos con una función renal normal.

No hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal durante el uso de itraconazol a largo plazo. La diálisis no tiene efecto en la vida media o en el aclaramiento del itraconazol o

hidroxi-itraconazol (ver también “Posología y Modo de Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

Pediatría

Datos limitados sobre farmacocinética están disponibles sobre el uso de itraconazol en la población pediátrica. Se realizaron estudios clínicos de farmacocinética en niños y adolescentes de edades entre 5 meses y 17 años con el uso de itraconazol cápsulas, solución oral o formulación intravenosa. Las dosis individuales con la formulación en cápsula y solución oral varió de 1,5 a 12,5 mg/kg/día, prescritas como administración una vez al día o dos veces al día. La formulación intravenosa fue suministrada ya sea como una infusión única de 2,5 mg/kg, o una infusión de 2,5 mg/kg administrada una vez al día o dos veces al día. Para la misma dosis diaria, dos dosis al día comparadas con una dosis única al día produjo un pico y concentraciones comparables a una dosis única diaria para adulto. No se observó ninguna dependencia de edad importante para el AUC de itraconazol y el aclaramiento corporal total, mientras que se observaron débiles asociaciones entre la edad y el volumen de distribución de itraconazol, C_{max} y el índice de eliminación terminal. El aclaramiento aparente de itraconazol y el volumen de distribución parecen estar relacionados con el peso.

Hydroxypropil- β -Ciclodextrina

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

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Itraconazol

Itraconazol ha sido evaluado en una batería estándar de estudios de seguridad preclínicos.

Los estudios de toxicidad aguda oral con itraconazol en ratones, ratas, cobayos y perros indican un amplio margen de seguridad (8 a 38 veces la máxima dosis humana recomendada [MRHD, por sus siglas en inglés] basado en mg/m²). Estudios de toxicidad oral sub (crónica) llevados a cabo en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos blanco: corteza suprarrenal, hígado y sistema de fagocitos mononucleares, así como también trastornos del metabolismo lipídico que se presentan como células de xantoma en diversos órganos.

A dosis altas de 40 y 80 mg/kg/día en ratas (2 a 4 veces la MRHD basado en mg/m²), las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal mostraron una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticular y fascicular, que a veces estuvo asociada con un afinamiento de la zona glomerular. Se hallaron cambios hepáticos reversibles a 40 y 160 mg/kg/día. Se observaron ligeros cambios en las células sinusoidales y vacuolización de los hepatocitos, indicando esto último una disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular.

Los cambios histológicos del fagocistema mononuclear estuvieron principalmente caracterizados por macrófagos con un aumento del material proteico en diversos tejidos parenquimáticos.

Se observó una menor densidad mineral ósea global en perros jóvenes después de la administración crónica de itraconazol. No se observó toxicidad hasta 20 mg/kg (4 veces la MRHD basado en mg/m²).

En tres estudios toxicológicos que utilizaron ratas, itraconazol indujo defectos óseos. Los defectos inducidos incluyeron reducción de la actividad de la placa ósea, afinamiento de la zona compacta de los huesos grandes, y aumento de la fragilidad ósea.

Carcinogénesis y mutagénesis

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones hasta 20 y 80 mg/kg, respectivamente. Sin embargo, en ratas macho a 80 mg/kg (4 veces la MRHD basado en mg/m²) existió una mayor incidencia de sarcoma de tejidos blandos, que se atribuye al aumento de reacciones inflamatorias no neoplásicas, crónicas del tejido conectivo como consecuencia de aumentos en los niveles de colesterol y colesterosis en el tejido conectivo.

No existen indicaciones de un potencial mutagénico de itraconazol.

Toxicología reproductiva

Se halló que itraconazol causó un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad maternal, embriotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y ratones a 40, 80 y 160 mg/kg (1, 2 y 8 veces la MRHD basado en mg/m²). En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos importantes; en ratones consistió en encefalocelos y macroglosia. La malformación esquelética observada en ratas podría ser por toxicidad materna. No se encontraron efectos teratogénicos en conejos hasta una dosis de 80 mg/kg (9 veces la MRHD basado en mg/m²).

Fertilidad

No existe evidencia de una influencia primaria en la fertilidad bajo tratamiento con itraconazol.

Hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD)

Estudios de toxicidad con dosis única y repetidas en ratones, ratas y perros indican un amplio margen de seguridad después de la administración oral e intravenosa de HP-β-CD. La mayoría de los efectos fueron adaptativos en su naturaleza (cambios histológicos en el tracto urinario, endurecimiento de las heces relacionado con la retención osmótica de agua en el intestino grueso, activación del sistema fagocítico mononuclear) y mostraron buena reversibilidad.

Se produjeron cambios mínimos en el hígado con dosis de alrededor de 30 veces la dosis de HP-β-CD propuesta para humanos.

El tratamiento oral de perros Beagle jóvenes con HP-β-CD en dosis de 1200 mg/kg durante un periodo de hasta 13 semanas con un periodo de recuperación de 4 semanas fue clínicamente bien tolerado, sin efectos cuando se comparó con el control animal en el laboratorio de examen histopatológico.

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se evidenció actividad primaria de carcinogenicidad en el estudio de carcinogenicidad con ratones. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se observó una incidencia aumentada de neoplasmas en el intestino grueso (con 5000 mg/kg/día) y en el páncreas exócrino (desde 500 mg/kg/día). Con base en el cálculo de una dosis equivalente para un humano normalizado por el área de superficie corporal, la dosis clínica recomendada de SPORANOX[®] solución oral contiene aproximadamente 1,7 veces la cantidad de HP- β -CD como fue en la dosis de 500 mg/kg/día administrada en ratas en este estudio de carcinogenicidad.

La incidencia levemente más alta de adenocarcinomas en el intestino grueso se vinculó con la hipertrófica/hiperplásica y los cambios inflamatorios en la mucosa colónica causados por el HP- β -CD-inducida aumentaron las fuerzas osmóticas y se consideran de relevancia clínica baja. El desarrollo de tumores pancreáticos se relaciona con la acción mitogénica de la colecistoquinina en ratas. Este hallazgo no fue observado en el estudio de carcinogenicidad en ratones, ni en un estudio de toxicidad a 12 meses en perros o en un estudio de toxicidad a 2 años en monos cynomolgus hembra. No hay evidencia que la colecistoquinina tenga una acción mitogénica en el hombre. Sin embargo, no se aplica la relevancia clínica de estos resultados.

El HP- β -CD no es mutagénico. La estructura química del HP- β -CD no suscita sospechas para la actividad genotóxica. Las pruebas sobre el daño del ADN, de mutaciones genéticas y de anomalías cromosómicas *in vitro* e *in vivo* no revelaron ninguna actividad genotóxica.

Toxicología reproductiva

HP- β -CD no tiene un efecto embriotóxico directo ni teratogénico.

Fertilidad

HP- β -CD no tiene efecto antifértil.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para una absorción óptima, SPORANOX[®] solución oral debería administrarse sin las comidas (se recomienda a los pacientes que se abstengan de comer durante por lo menos 1 hora después de la toma).

Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica, la solución oral debería ser esparcida por la cavidad oral (aproximadamente 20 segundos) y luego tragarse. No debería haber enjuague después de tragar.

Tratamiento de candidiasis oral

200 mg (2 medidas dosificadoras, es decir 20 mL) por día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante 1 semana. Si no se observa respuesta después de 1 semana, el tratamiento debería continuarse por otra semana.

Tratamiento de candidiasis esofágica

100 mg (1 medida dosificadora, es decir, 10 ml) diariamente por un tratamiento mínimo de tres semanas. El tratamiento debe continuar por 2 semanas luego de la resolución de los síntomas. Dosis de hasta 200 mg (2 medidas dosificadoras, es decir, 20 ml) por día podrían usarse basado en la respuesta clínica del paciente.

Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica resistente a fluconazol

100 a 200 mg (1-2 medidas dosificadoras) dos veces por día durante 2 semanas. Si no existiera respuesta después de 2 semanas, el tratamiento debería continuarse por otras 2 semanas. La dosis diaria de 400 mg no debería administrarse por un período mayor a los 14 días si no hay ningún signo de mejoría.

Profilaxis de infecciones micóticas

5 mg/kg por día administradas en dos tomas. En estudios clínicos, el tratamiento profiláctico se inició inmediatamente antes del tratamiento citostático y generalmente una semana antes del procedimiento de trasplante. El tratamiento se continuó hasta la recuperación de neutrófilos (es decir: > 1000 células/ μ l).

Poblaciones especiales

Uso en niños

La información clínica respecto al uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes pediátricos es limitada. El uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes pediátricos no se recomienda a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales (ver “Advertencias y Precauciones”).

Profilaxis de infecciones micóticas: no se dispone de datos de eficacia en niños neutropénicos. Se dispone de experiencia de seguridad limitada con dosis de 5 mg/kg por día administradas en dos tomas. La incidencia de eventos adversos, tales como, diarrea, dolor abdominal, vómitos, fiebre, eritema y mucositis fue mayor que en adultos. Sin embargo, no está claro hasta qué grado esto es atribuible a SPORANOX[®] solución oral o a la quimioterapia.

Uso en pacientes de edad avanzada

La información clínica respecto al uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes de edad avanzada es limitada. Se aconseja el uso de SPORANOX[®] solución oral en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico (ver “Advertencias y Precauciones”).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes (ver “Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones Especiales, Insuficiencia Hepática”).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con deterioro renal. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes y puede considerarse un ajuste en la dosis.

CONTRAINDICACIONES

- SPORANOX[®] solución oral está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a itraconazol o a alguno de sus excipientes.
- La administración concomitante de una cantidad de sustratos del CYP3A4 está contraindicada con SPORANOX[®] solución oral. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causado por la administración concomitante con itraconazol, puede incrementar o prolongar tanto los efectos de terapéuticos como los efectos adversos a tal grado que se puede presentar una situación seria. Por ejemplo, el aumento en las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede ocasionar una prolongación QT y taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de torsade de pointes, una arritmia potencialmente fatal. Se enlistan ejemplos específicos en “Interacciones”.
- SPORANOX[®] solución oral no debería ser administrado en pacientes con evidencia de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o un antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones fatales u otras graves (ver “Advertencias y Precauciones”).
- SPORANOX[®] solución oral no debe ser usado durante el embarazo (excepto en aquellos casos en que peligre la vida) (Ver “Embarazo, Lactancia y Fertilidad”).

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas tratadas con SPORANOX[®] solución oral deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Las medidas de anticoncepción altamente efectivas deben continuar hasta el ciclo menstrual posterior a la finalización de la terapia con SPORANOX[®] solución oral.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos cardíacos

En un estudio en voluntarios sanos con SPORANOX[®] administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la misma desapareció antes de la siguiente infusión. Aún no se conoce la significancia clínica de estos hallazgos respecto a las formulaciones orales.

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y SPORANOX[®] ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. Se reportó insuficiencia cardíaca con más

frecuencia en informes espontáneos con una dosis diaria total de 400 mg en comparación con las dosis diarias totales más reducidas, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

SPORANOX[®] no debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen claramente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debería considerar factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico (por ejemplo, dosis diaria total), y los factores de riesgo individuales para insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca, tal como enfermedad isquémica y valvular; enfermedad pulmonar significativa tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se debería informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se los debería tratar con precaución y se los debería monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; si tales signos o síntomas aparecieran durante el tratamiento, se debería discontinuar la administración de SPORANOX[®].

Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de itraconazol. Además, itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. Por lo tanto, se debería tener precaución al administrar itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Potencial de interacción

La administración concomitante de fármacos específicos con itraconazol puede ocasionar cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco coadministrado, efectos que ponen en riesgo la vida y/o muerte súbita. Los fármacos contraindicados o cuyo uso no está recomendado o se recomienda el uso con precaución al combinarlo con itraconazol, están listados en "Interacciones".

Hipersensibilidad cruzada

Existe limitada información sobre hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antimicóticos azólicos. Se debería tener precaución al prescribir SPORANOX[®] solución oral en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Neuropatía

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a SPORANOX[®] solución oral, el tratamiento debe ser discontinuado.

Pérdida de la audición

Se ha informado pérdida de la audición transitoria o permanente en pacientes que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración concurrente de quinidina que está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Resistencia-cruzada

En el caso de candidiasis sistémica, si hay sospecha de que las cepas de especies de *Candida* son resistentes al fluconazol, no se puede asumir que estas sean sensibles al itraconazol, por consiguiente, se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento con itraconazol.

Intercambiabilidad

No se recomienda que SPORANOX[®] cápsulas y SPORANOX[®] solución oral se utilicen de manera intercambiable. Esto es porque la exposición al fármaco es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco.

Efectos hepáticos

Durante el uso de SPORANOX[®], han ocurrido casos muy raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo algunos casos fatales de falla hepática. En la mayor parte de estos casos, se trató de pacientes con enfermedad hepática preexistente, tratados por indicaciones sistémicas, que presentaban condiciones médicas subyacentes significativas y/o estaban tomando otra medicación hepatotóxica. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática obvios. Algunos de esos casos fueron observados durante el primer mes de tratamiento, incluyendo algunos en la primera semana. El monitoreo de la función hepática debería ser considerado en los pacientes que reciben SPORANOX[®]. Los pacientes deberían ser instruidos para reportar a su médico rápidamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de hepatitis, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debería ser interrumpido inmediatamente y se debería evaluar la función hepática.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre el fármaco en esta población de pacientes. Se recomienda que los pacientes con deterioro de la función hepática sean monitoreados cuidadosamente cuando se les administre itraconazol. Se recomienda que se tome en cuenta la vida media de eliminación prolongada del itraconazol observada en un ensayo clínico de dosis oral única con itraconazol en cápsulas, en pacientes cirróticos, cuando decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento con SPORANOX[®] es fuertemente desalentado a menos que haya una situación seria de riesgo mortal en donde los beneficios esperados excedan los riesgos. Se recomienda que el monitoreo de la función hepática se realice en pacientes con anormalidades preexistentes en la función hepática o aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos.

(Ver “Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia Hepática”).

Fibrosis Quística

En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos de itraconazol con la dosificación en estado estacionario de solución oral usando 2,5 mg/kg dos veces al día. Concentraciones en estado estacionario de ≥ 250 ng/ml fueron alcanzadas en aproximadamente 50% de los sujetos mayores de 16 años, pero en ninguno de los pacientes

menores de 16 años. Si un paciente no responde a SPORANOX[®] solución oral, se debería considerar cambiar a una terapia alternativa.

Pacientes pediátricos

La información clínica respecto al uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes pediátricos es limitada. No se recomienda el uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes pediátricos a menos que se determine que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales.

Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos respecto al uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes de edad avanzada son limitados. Se aconseja el uso de SPORANOX[®] solución oral en estos pacientes solamente si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda que la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia renal

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando esta droga es administrada en esta población de pacientes y puede considerarse ajustar la dosis.

Tratamiento de pacientes severamente neutropénicos

SPORANOX[®] solución oral como tratamiento para candidiasis oral y/o esofágica no fue investigada en paciente severamente neutropénicos. Debido a las propiedades farmacocinéticas (ver “Propiedades Farmacocinéticas”), SPORANOX[®] solución oral no se recomienda para el inicio de tratamiento en pacientes bajo riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

Interacciones

Itraconazol es un medicamento con un alto potencial de interacción. A continuación, se describen los diferentes tipos de interacción y las recomendaciones generales asociadas. Además, se incluye una tabla con ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol, organizados por familia de fármaco para facilitar su consulta. Esta lista de ejemplos no es exhaustiva y, por lo tanto, debe consultarse el prospecto de cada fármaco que se coadministre con itraconazol para obtener información relacionada con la ruta metabólica, las vías de interacción, los riesgos potenciales y las acciones específicas que deban considerarse en relación con la coadministración.

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta ruta metabólica o que modifican la actividad del CYP3A4 pueden influenciar la farmacocinética del itraconazol. La coadministración de itraconazol con inductores del CYP3A4 moderados o potentes pueden reducir la biodisponibilidad de itraconazol y de hidroxí-itraconazol a tal grado que puede disminuir la eficacia. La coadministración con inhibidores del CYP3A4

moderados o potentes puede aumentar la biodisponibilidad de itraconazol, lo cual a su vez puede aumentar o prolongar los efectos farmacológicos de itraconazol.

Itraconazol y su principal metabolito, hidroxii-itraconazol, son inhibidores potentes del CYP3A4. Itraconazol es un inhibidor de los transportadores de fármaco glicoproteína P y de la proteína que causa resistencia al cáncer de mama (BRCP). Itraconazol puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP3A4 e inhibir el transporte del fármaco por la glicoproteína P y/o BCRP, lo cual puede dar por resultado mayores concentraciones en plasma de estos fármacos y/o de su(s) metabolito(s) activo(s) cuando se coadministran con itraconazol. Estas concentraciones elevadas en plasmas pueden aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos de estos fármacos. Para algunos fármacos, la coadministración con itraconazol puede producir una disminución de las concentraciones en plasma del grupo funcional activo del fármaco. Esto puede causar una disminución de la eficacia del fármaco.

Después de suspender el tratamiento médico con itraconazol, las concentraciones en plasma disminuyen por debajo del límite de detección en el curso de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en sujetos que reciben inhibidores de CYP3A4, las concentraciones en plasma disminuyen más lentamente. Esto debe tomarse en cuenta particularmente cuando se inicia el tratamiento con fármacos cuyo metabolismo se ve afectado por itraconazol.

Deben aplicarse las siguientes recomendaciones generales, a menos que se indiquen de manera diferente en la tabla.

- “Contraindicado”: Bajo ninguna circunstancia el fármaco debe coadministrarse con itraconazol. Lo anterior es aplicable a:
 - Sustratos del CYP3A4 para los que un aumento de las concentraciones en plasma puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y/o adversos a un grado tal que puedan presentarse situaciones potencialmente graves (ver “Contraindicaciones”).
- “No recomendado”: Se recomienda evitar el uso del fármaco, a menos que los beneficios superen el incremento en los riesgos potenciales. Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda vigilancia clínica, así como el ajuste de la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado, según sea necesario. Cuando se considere apropiado, se recomienda medir las concentraciones en plasma. Lo anterior es aplicable a:
 - Inductores moderados o potentes del CYP3A4: no se recomiendan a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol
 - Sustratos de CYP3A4/P-gp/BCRP para los cuales un aumento o una disminución de las concentraciones en plasma conlleven un riesgo significativo: no se recomiendan durante y hasta por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
- “Administrar con precaución”: Se recomienda vigilancia cercana cuando el fármaco se coadministre con itraconazol. En caso de coadministración, se recomienda vigilar cuidadosamente a los pacientes y ajustar la dosis de itraconazol y/o el fármaco

coadministrado, según sea necesario. Cuando se considere apropiado, se recomienda medir las concentraciones en plasma. Lo anterior es aplicable a:

- Inhibidores de CYP3A4 moderados o potentes
- Sustratos de CYP3A4/P-gp/BCRP para los cuales un aumento o disminución de las concentraciones en plasma conllevan un riesgo clínicamente relevante

En la siguiente tabla se listan ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol. Los fármacos que se listan en esta tabla se basan ya sea en estudios de interacción medicamentosa o en reportes de casos, o bien en interacciones potenciales basadas en el mecanismo de acción.

Medicamentos dentro de la clase	Efecto potencial/esperado sobre los niveles del fármaco (ver las notas al pie para consultar información adicional)	Comentario clínico (ver los códigos anteriores para consultar información adicional)
Bloqueadores Alfa		
Alfuzosina Silodosina Tamsulosina	Alfuzosina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Silodosina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Tamsulosina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alfuzosina/silodosina/tamsulosina ^c .
Analgésicos		
Alfentanilo Buprenorfina (IV y sublingual) Oxicodona Sufentanilo	Alfentanilo AUC (↑↑ to ↑↑↑↑) ^a Buprenorfina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Oxicodona C _{max} ↑, AUC ↑↑ Aumento de la conc. de sufentanilo (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con precaución, vigilar las reacciones adversas relacionadas con el analgésico ^c , podría ser necesario reducir la dosis de alfentanilo/buprenorfina/ oxicodona/sufentanilo.
Fentanilo	Fentanilo IV AUC (↑↑) ^a Aumento de la conc. de otras form. de fentanilo (grado desconocido) ^{a,b}	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fentanilo ^c .
Levacetilmetadol (levometadil)	Levacetilmetadol C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con levacetilmetadol, tales como prolongación de QT y TdP.
Metadona	(R)-metadona C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con metadona, tales como depresión respiratoria, prolongación de QT y TdP potencialmente fatales.
Antiarrítmicos		
Digoxina	Digoxina C _{max} ↑, AUC ↑	Usar con precaución, vigilar las reacciones adversas de digoxina, podría ser necesario reducir la dosis de digoxina ^c .
Disopiramida	Aumenta la conc. de disopiramida (↑↑) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con disopiramida, tales como arritmias severas incluyendo TdP.
Dofetilida	Dofetilida C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dofetilida, tales como arritmias ventriculares

		severas incluyendo TdP.
Dronedarona	Dronedarona C_{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dronedarona, tales como prolongación de QT y muerte cardiovascular.
Quinidina	Quinidina C_{max} ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con quinidina, tales como prolongación de QT, TdP, hipotensión, confusión y delirio.
Antibacterianos		
Bedaquilina	Bedaquilina C_{max} (↔), AUC (↑) durante 2 semanas de dosis de bedaquilina una vez al día ^a	No recomendado; no se recomienda la coadministración por más de 2 semanas en cualquier momento durante la dosificación de bedaquilina: aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina ^c .
Ciprofloxacino Eritromicina	Itraconazol C_{max} ↑, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Claritromicina	Aumenta la conc. de claritromicina (grado desconocido) ^{a,b} Itraconazol C_{max} ↑, AUC ↑;	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o claritromicina ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o claritromicina.
Delamanid Trimetrexato	Aumenta la conc. de delamanid (grado desconocido) ^{a,b} Aumenta la conc. de trimetrexato (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a delamanid/trimetrexato ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de delamanid/trimetrexato.
Isoniazida Rifampicina	Isoniazid: conc. itraconazol (↓↓↓) ^{a,b} Rifampicina: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol; la eficacia del itraconazol podría reducirse.
Rifabutina	Aumenta la conc. de rifabutina (grado desconocido) ^{a,b} Itraconazol: C_{max} ↓↓, AUC ↓↓	No se recomienda a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría reducirse y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con rifabutina ^c .
Telitromicina	En sujetos sanos: telitromicina C_{max} ↑, AUC ↑ En trastorno renal severo: telitromicina AUC (↑↑) ^a En trastorno hepático severo: aumenta la conc. de telitromicina (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado en pacientes con trastorno renal o hepático severo durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con telitromicina, tales como hepatotoxicidad, prolongación de QT y TdPs ^c . Usar con cautela en otros pacientes; vigilar reacciones adversas a telitromicina, podría ser necesaria una reducción de la dosis de telitromicina.

Fármacos Anticoagulantes y Antiplaquetarios		
Apixaban Rivaroxaban Vorapaxar	Apixaban C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Rivaroxaban C_{max} (↑), AUC (↑ a ↑↑) ^a Vorapaxar C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con apixaban/rivaroxaban/vorapaxar ^c .
Cumarinas (por ejemplo, warfarina) Cilostazol	Aumenta la conc. de cumarinas (por ejemplo, warfarina) (grado desconocido) ^{a,b} Cilostazol C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a las cumarinas/cilostazol ^c ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de las cumarinas/cilostazol.
Dabigatran	Dabigatran C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a dabigatran ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de dabigatran.
Ticagrelor	Ticagrelor C_{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ticagrelor, tales como sangrado.
Anticonvulsivos		
Carbamazepina	Conc. Carbamazepine (↑) ^{a,b} Conc. Itraconazol (↓↓) ^{a,b}	No recomendado a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir y aumentar el riesgo de la carbamazepina ^c .
Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital: conc. itraconazol (↓↓↓) ^{a,b} Fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir.
Antidiabéticos		
Repaglinida Saxagliptina	Repaglinida C_{max} ↑, AUC ↑ Saxagliptina C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a repaglinida/saxagliptina ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de repaglinida/saxagliptina.
Antihelmínticos, antimicóticos y antiprotozoarios		
Artemeter- lumefantrina Quinina	Artemeter C_{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Lumefantrina C_{max} (↑), AUC (↑) ^a Quinina C_{max} ↔, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a artemeter-lumefantrina/quinina ^c . Consulte la etiqueta para revisar medidas específicas que deben adoptarse.
Halofantrina	Aumenta la conc. de halofantrina (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con halofantrina, tales como prolongación de QT y arritmias fatales.
Isavuconazol	Isavuconazol C_{max} (↔), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con isavuconazol, tales como reacciones adversas

		hepáticas, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad embrio-fetal.
Praziquantel	Praziquantel C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC (\uparrow) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a praziquantel ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de praziquantel.
Antihistamínicos		
Astemizol	Astemizol C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con astemizol, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
Bilastina Ebastina Rupatadina	Bilastina C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC (\uparrow) ^a Ebastina C_{max} $\uparrow\uparrow$, AUC $\uparrow\uparrow\uparrow$ Aumenta la conc. de rupatadina ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a bilastina/ebastina/rupatadina ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de bilastina/ebastina/rupatadina.
Mizolastina	Mizolastina C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con mizolastina, tales como prolongación de QT.
Terfenadina	Aumenta la conc. de terfenadina (grado desconocido) ^b	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con terfenadina, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
Fármacos Antimigraña		
Eletriptan	Eletriptan C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a eletriptan ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de eletriptan.
Alcaloides del ergot (tales como dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Aumenta la conc. de alcaloides de ergot (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides de ergot, tales como ergotismo.
Antineoplásicos		
Bortezomib Brentuximab vedotin Busulfan Erlotinib Gefitinib Imatinib Ixabepilona Nintedanib Panobinostat Ponatinib	Bortezomib AUC (\uparrow) ^a Brentuximab vedotin AUC (\uparrow) ^a Busulfan C_{max} \uparrow , AUC \uparrow Erlotinib C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC (\uparrow) ^a Gefitinib C_{max} \uparrow , AUC \uparrow Imatinib C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Ixabepilona C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) ^a Nintedanib C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Panobinostat C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Ponatinib C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco antineoplásico.

Ponatinib Ruxolitinib Sonidegib Vandetanib	Ruxolitinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Sonidegib C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Vandetanib C _{max} ↔, AUC ↑	
Idelalisib	Idelalisib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Aumenta la conc. de itraconazol en suero (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o idelalisib ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o idelalisib.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Ceritinib Cobimetinib Crizotinib Dabrafenib Dasatinib Docetaxel Ibrutinib Lapatinib Nilotinib Olaparib Pazopanib Sunitinib Trabectedin Trastuzumab emtansina Alcaloides de Vinca	Axitinib C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Bosutinib C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Cabazitaxel C _{max} (↔), AUC (↔) ^a Cabozantinib C _{max} (↔), AUC (↑) ^a Ceritinib C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Cobimetinib C _{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Crizotinib C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Dabrafenib AUC (↑) ^a Dasatinib C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Docetaxel AUC (↔ to ↑↑) ^a Ibrutinib C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a Lapatinib C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Nilotinib C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Olaparib C _{max} ↑, AUC ↑↑ Pazopanib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Sunitinib C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Trabectedin C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Aumenta la conc. de trastuzumab emtasina (grado desconocido) ^{a,b} Aumenta la conc. de alcaloides de Vinca (grado desconocido) ^{a,b}	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico ^c . Adicionalmente: Para cabazitaxel, aún cuando el cambio en los parámetros farmacocinéticos no alcanzó significancia estadística en un estudio de interacción medicamentosa con dosis bajas con ketoconazol, se observó una alta variabilidad en los resultados. Para ibrutinib, ver el prospecto para las acciones específicas a tomar.
Regorafenib	Regorafenib AUC (↓↓ por estimación del grupo químico activo) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del regorafenib podría reducirse+++.
Irinotecan	Aumenta la conc. de irinotecan y su metabolito activo (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea que potencialmente ponen en riesgo la vida.
Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos		
Alprazolam Aripiprazol Brotizolam Buspirona Cariprazina Haloperidol Midazolam (iv)	Alprazolam C _{max} ↔, AUC ↑↑ Aripiprazole C _{max} ↑, AUC ↑ Brotizolam C _{max} ↔, AUC ↑↑ Buspirona C _{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Cariprazina (↑↑) ^{a,b} Haloperidol C _{max} ↑, AUC ↑ Aumenta la conc. de Midazolam (iv)	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con the antipsychotic, anxiolytic or hypnotic drug ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de these drugs.

Perospirona Quetiapina Ramelteon Risperidona Suvorexant Zopiclona	↑↑ ^b Perospirona C _{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Quetiapina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Ramelteon C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Aumento en la conc. de Risperidona ↑ ^b Suvorexant C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Zopiclone C _{max} ↑, AUC ↑	
Lurasidona	Lurasidona C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lurasidona, tales como hipotensión, colapso circulatorio, síntomas extrapiramidales severos, convulsiones.
Midazolam (oral)	Midazolam (oral) C _{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ to ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con midazolam, tales como depresión respiratoria, paro cardíaco, sedación prolongada y coma.
Pimozida	Pimozida C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con pimozida, tales como arritmias cardíacas, posiblemente asociadas con la prolongación de QT y TdP.
Sertindol	Aumenta la conc. de sertindol (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con sertindol, tales como prolongación de QT y TdP.
Triazolam	Triazolam C _{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con triazolam, tales como convulsiones, depresión respiratoria, angioedema, apnea y coma.
Antivirales		
Asunaprevir (potenciado) Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Asunaprevir C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a Aumenta la conc. de tenofovir (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela; sin embargo, consultar la etiqueta del fármaco antiviral para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.

Boceprevir	Boceprevir C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o boceprevir ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol. Consultar la etiqueta de boceprevir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Cobicistat	Aumenta la conc. de cobicistat (grado desconocido) ^{a,b} Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Daclatasvir Vaniprevir	Daclatasvir C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Vaniprevir C_{max} ($\uparrow\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a daclatasvir/vaniprevir ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de daclatasvir/vaniprevir.
Darunavir (potenciado) Fosamprenavir (potenciado por ritonavir) Telaprevir	Darunavir potenciado por ritonavir: itraconazol C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Fosamprenavir potenciado por ritonavir: itraconazol C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Telaprevir: itraconazol C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Elvitegravir (potenciado)	Elvitegravir C_{max} (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o elvitegravir (potenciadas por ritonavir) ^c . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de elvitegravir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Efavirenz Nevirapina	Efavirenz: itraconazol C_{max} \downarrow , AUC \downarrow Nevirapina: itraconazol C_{max} \downarrow , AUC $\downarrow\downarrow$	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir.
Elbasvir/Grazoprevir	Elbasvir C_{max} (\leftrightarrow), AUC (\uparrow) ^a Grazoprevir C_{max} (\leftrightarrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas relacionadas a las drogas coadministradas ^c . Referirse al prospecto de elbasvir/grazoprevir para las acciones específicas a tomar.
Glecaprevir/Pibrentasvir	Glecaprevir C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$ to $\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a Pibrentasvir C_{max} (\leftrightarrow to \uparrow), AUC (\leftrightarrow to $\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas relacionadas a las drogas coadministradas ^c . Referirse al prospecto de glecaprevir/pibrentasvir para las acciones específicas a tomar.
Indinavir	Conc. itraconazol \uparrow ^b Indinavir C_{max} \leftrightarrow , AUC \uparrow	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o indinavir ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o indinavir.
Maraviroc	Maraviroc C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con cautela vigilar reacciones adversas a ^c . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de

		maraviroc.
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Dasabuvir	Itraconazole C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ombitasvir C _{max} (↔), AUC (↑) ^a Paritaprevir C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ritonavir C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Dasabuvir C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas relacionadas a itraconazol y/o antivirales c. Referirse al prospecto(s) de las drogas coadministradas para las acciones específicas a tomar.
Ritonavir	Itraconazol C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Ritonavir C _{max} (↔), AUC (↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o ritonavir ^c , Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de ritonavir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Saquinavir	Saquinavir (sin potenciar) C _{max} ↑↑, AUC ↑↑↑ Itraconazol (con saquinavir potenciado) C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o saquinavir ^c , Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de saquinavir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Simeprevir	Simeprevir C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
Bloqueadores Beta		
Nadolol	Nadolol C _{max} ↑↑, AUC ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a nadolol ^c . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de nadolol.
Bloqueadores del Canal de Calcio		
Bepridil	Aumenta la conc. de bepridil (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bepridil, tales como arritmias nuevas y taquicardia ventricular de tipo TdP.
Diltiazem	Aumenta la conc. de diltiazem e itraconazol (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o diltiazem ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o diltiazem.
Felodipina Lercanidipina Nisoldipina	Felodipina C _{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Lercanidipina AUC (↑↑↑↑) ^a Nisoldipina C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dihidropiridina, tales como hipotensión y edema periférico.
Otras dihidropiridinas Verapamil	Aumenta la conc. de dihidropiridina (grado desconocido) ^{a,b} Aumenta la conc. de verapamil (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a dihidropiridina/verapamil ^c ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de dihidropiridina/verapamil.
Cardiovascular Drugs, Misc		
Aliskiren	Aliskiren C _{max} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	No recomendado durante y por 2 semanas

Riociguat Sildenafil (hipertensión pulmonar) Tadalafil (hipertensión pulmonar)	Riociguat C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Aumenta la conc. de Sildenafil/Tadalafil (grado desconocido, pero el efecto podría ser mayor al reportado en Fármacos Urológicos) ^{a,b}	después del tratamiento con itraconazol ^c . Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco cardiovascular.
Bosentan Guanfacina	Bosentan C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Guanfacina C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a bosentan/guanfacina ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de bosentan/guanfacina.
Ivabradina	Ivabradina C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivabradina, tales como fibrilación auricular, bradicardia, paro sinusal y bloqueo cardiaco.
Ranolazina	Ranolazina C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ranolazina, tales como prolongación de QT e insuficiencia renal.
Anticonceptivos*		
Dienogest Ulipristal	Dienogest C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a Ulipristal C_{max} ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al anticonceptivo ^c , consulte la etiqueta de dienogest/ulipristal para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Diuréticos		
Eplerenona	Eplerenona C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eplerenona, tales como hipercalemia e hipotensión.
Fármacos Gastrointestinales		
Aprepitant Loperamida Netupitant	Aprepitant AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a Loperamida C_{max} $\uparrow\uparrow$, AUC $\uparrow\uparrow$ Netupitant C_{max} (\uparrow), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a aprepitant/loperamida/netupitant ^c , Podría ser necesaria una reducción de la dosis de aprepitant/loperamida/. Consulte la etiqueta de netupitant para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Cisaprida	Aumenta la conc. de cisaprida (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con cisaprida, tales como eventos cardiovasculares graves incluyendo prolongación de QT, arritmias ventriculares graves y TdP.
Domperidona	Domperidona C_{max} $\uparrow\uparrow$, AUC $\uparrow\uparrow$	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con

		domperidona, tales como arritmias ventriculares graves y muerte cardiaca repentina.
Naloxegol	Naloxegol C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con naloxegol, tales como síntomas de abstinencia de opioides.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Disminuye la colonización de <i>S. boulardii</i> (grado desconocido)	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de <i>S. boulardii</i> podría reducirse.
Inmunosupresores		
Budesonida	Budesonida (inhalación) C _{max} ↑, AUC ↑↑; Aumenta la conc. de budesonide (otras form.) (grado desconocido) ^{a,b}	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al inmunosupresor ^c . Podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco inmunosupresor
Ciclesonida	Ciclesonida (inhalación) C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Ciclosporina	Aumenta la conc. de ciclosporina (iv) ↔ a ↑ ^b	
Dexametasona	Aumenta la conc. de ciclosporina (otras form.) (grado desconocido) ^{a,b}	
Fluticasona	Dexametasona C _{max} ↔ (iv) ↑ (oral), AUC ↑↑ (iv, oral)	
Metilprednisolona	Aumenta la conc. de fluticasona (inhalación) ↑↑ ^b	
Tacrolimus	Aumenta la conc. de fluticasona (nasal) (↑) ^{a,b}	
Temsirolimus	Metilprednisolona (oral) C _{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑	
Everolimus	Metilprednisolona (iv) AUC ↑↑	
Sirolimus (rapamicina)	Aumenta la conc. de tacrolimus (iv) ↑ ^b	No recomendado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con everolimus/sirolimus ^c .
	Everolimus C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
	Sirolimus C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
Fármacos que Regulan Lípidos		
Atorvastatina	Atorvastatina C _{max} ↔ a ↑↑, AUC ↑ a ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a atorvastatina ^c . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de atorvastatina.
Lomitapide	Lomitapida C _{max} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lomitapida, tales como hepatotoxicidad y

		reacciones gastrointestinales severas.
Lovastatina Simvastatina	Lovastatina C _{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Simvastatina C _{max} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lovastatina/simvastatina, tales como miopatía, rabdomiolisis y anormalidades de las enzimas hepáticas.
Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides		
Meloxicam	Meloxicam C _{max} ↓↓, AUC ↓	Usar con cautela, vigilar la reducción de la eficacia de meloxicam, adaptación de la dosis de meloxicam.
Fármacos Respiratorios		
Salmeterol	Salmeterol C _{max} (↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con salmeterol ^c .
SSRIs, Antidepresivos Tricíclicos y Antidepresivos Relacionados		
Reboxetina Venlafaxina	Reboxetina C _{max} (↔), AUC (↑) ^a Venlafaxina C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a reboxetina/venlafaxina ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de reboxetina/venlafaxina.
Fármacos Urológicos		
Avanafil	Avanafil C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en los riesgos relacionados con avanafil, tales como priapismo, problemas visuales y pérdida repentina de la audición.
Dapoxetina	Dapoxetina C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en los riesgos de dapoxetina, tales como hipotensión hortostática y efectos oculares.
Darifenacina Vardenafil	Darifenacina C _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑a ↑↑↑↑) ^a Vardenafil C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con darifenacina/vardenafil ^c .
Dutasteride Imidafenacin Oxibutynina Sildenafil (disfunción eréctil) Tadalafil (disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna) Tolterodina Udenafil	Aumenta la conc. de Dutasteride (grado desconocido) ^{a,b} Imidafenacina C _{max} ↑, AUC ↑ Aumenta la conc. de Oxibutinina ↑ ^b Sildenafil C _{max} (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑↑) ^a Tadalafil C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a Tolterodina C _{max} (↑ to ↑↑), AUC (↑↑) ^a en personas con un metabolismo pobre de CYP2D6	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al fármaco urológico ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco urológico; consulte la etiqueta de la dutasterida para revisar las medidas específicas que deben adoptarse. (Para sildenafil y tadalafil, ver también <i>Fármacos Cardiovasculares, Fármacos Misceláneos y otras sustancias.</i>)

	Udenafil C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
Fesoterodina	Fesoterodina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado en pacientes con trastorno renal o hepático moderado a severo, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fesoterodina, tales como efectos anticolinérgicos severos. Usar con cautela en otros pacientes: vigilar reacciones adversas a fesoterodina ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de fesoterodina.
Solifenacina	Solifenacina C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado en pacientes con trastorno renal severo o trastorno hepático moderado a severo, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con solifenacina, tales como efectos anticolinérgicos y prolongación de QT. Usar con cautela en otros pacientes, vigilar reacciones adversas a solifenacina ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de solifenacina.
Fármacos Varios y Otras Sustancias		
Alitretinoína (oral) Cabergolina Cannabinoides Cinacalcet	Alitretinoína C _{max} (↑), AUC (↑) ^a Cabergolina C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Aumenta la conc. de cannabinoides, grado desconocido pero probable (↑↑) ^a Cinacalcet C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a alitretinoína/ cabergoline a/cannabinoides/cinacalcet ^c ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de alitretinoína/ cabergolina/cannabinoides/cinacalcet.
Colchicina	Colchicina C _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado en pacientes con trastorno renal o hepático, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina, tales como disminución del gasto cardíaco, arritmias cardíacas, dificultad respiratoria y depresión de la médula ósea. No recomendado en otros pacientes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina ^c .
Eliglustat	CYP2D6 EMs: Eliglustat C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Se esperan aumentos mayores en IMs/PMs de CYP2D6 y en casos de coadministración con un inhibidor de CYP2D6.	Contraindicado en EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 / IMs y PMs de CYP2D6, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eliglustat tales como prolongación de PR, QTc y/o intervalo cardíaco

		QRS, y arritmias cardiacas. Usar con cautela in EMs de CYP2D6, vigilar reacciones adversas a eliglustat ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de eliglustat.
Alcaloides de ergot	Aumento la conc. de alcaloides de ergot (grado desconocido) ^{a,b}	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides de ergot, tales como ergotismo (ver también “Fármacos Antimigraña”).
Galantamina	Galantamina C _{max} (↑), AUC (↑) ^a	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas a la galantamina ^c . Podría ser necesario una reducción de la dosis de galantamina.
Ivacaftor	Ivacaftor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a ivacaftor ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor.
Lumacaftor/Ivacaftor	Ivacaftor C _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Lumacaftor C _{max} (↔), AUC (↔) ^a Disminuye la conc. de itraconazol, grado desconocido pero probable ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir and aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivacaftor ^c .
Antagonistas de Receptores de Vasopresina		
Conivaptan Tolvaptan	Conivaptan C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a Tolvaptan C _{max} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con conivaptan/ tolvaptan ^c .
Mozavaptan	Mozavaptan C _{max} ↑, AUC ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a mozavaptan ^c , podría ser necesaria una reducción de la dosis de mozavaptan.

* Inhibidores de CYP3A4 (incluyendo itraconazol) podrían aumentar las concentraciones de hormonas anticonceptivas.
EMs: metabolizadores extensivos; IMs: metabolizadores moderados, PMs: metabolizadores deficientes; TdP: Torsade de Pointes

Nota:

Aumento promedio:

- ↑: <100% (es decir, <2 veces);
- ↑↑: 100-400% (es decir, ≥2 veces a <5 veces);
- ↑↑↑: 400-900% (es decir, ≥5 veces y <10 veces);
- ↑↑↑↑: ≥10 veces;

Disminución promedio:

- ↓: <40%;
- ↓↓: 40-80%;
- ↓↓↓: >80%;

Sin efecto: ↔;

Para el efecto (columna central) se menciona el nombre del fármaco parental aún cuando el efecto esté relacionado con el grupo químico activo o el metabolito activo de un profármaco.

^a Para fármacos con flechas entre paréntesis, la evaluación se basó en el mecanismo de interacción y en la información clínica de interacciones medicamentosas con ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o inhibidores de

glicoproteína P o BCRP, técnicas de modelado, reportes de caso y/o datos *in vitro*. Para los otros fármacos listados, la evaluación se basó en información clínica de interacciones medicamentosas con itraconazol.

- ^b Los parámetros farmacocinéticos no estuvieron disponibles.
- ^c Favor de consultar la etiqueta correspondiente para obtener información sobre reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

EMBARAZO LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

SPORANOX[®] no debe ser usado durante el embarazo, excepto en casos con riesgo de vida donde el posible beneficio para la madre supere el posible daño para el feto (ver “Contraindicaciones”).

Itraconazol demostró toxicidad en la reproducción en estudios con animales (ver “Información No Clínica”).

Existe información limitada sobre el uso de SPORANOX[®] durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX[®].

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a SPORANOX[®] durante el primer trimestre de embarazo, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal, no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la placenta.

Mujeres con potencial fértil

Las mujeres con potencial fértil que toman SPORANOX[®] solución oral deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el período menstrual posterior al final de la terapia con SPORANOX[®].

Lactancia

Una muy baja cantidad de itraconazol se excreta por leche humana. Los beneficios esperados con el tratamiento con SPORANOX[®] solución oral deberían entonces medirse contra el riesgo potencial de la lactancia. En caso de duda, la paciente no debería amamantar.

Fertilidad

Consulte “Información No Clínica” para obtener información sobre fertilidad *en animales* relativa al itraconazol y al hidroxipropil- β -ciclodextrina.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar u operar máquinas. Cuando se manejan vehículos y se opera maquinaria, la posibilidad de que haya reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva (Ver “Reacciones Adversas”), que pueden ocurrir en algunos casos, deben tomarse en cuenta.

REACCIONES ADVERSAS

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de itraconazol con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con itraconazol no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a la conducción de ensayos clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con los índices en los ensayos clínicos de otros fármacos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.

Datos de Ensayos clínicos

La seguridad de SPORANOX[®] solución oral fue evaluada en 889 pacientes que participaron en seis ensayos doble ciego y cuatro ensayos clínicos abiertos. De los 889 pacientes tratados SPORANOX[®] solución oral, 624 pacientes fueron tratados con SPORANOX[®] solución oral durante los ensayos doble ciego. Todos los 889 pacientes recibieron por lo menos una dosis de SPORANOX[®] solución oral para el tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica y proporcionaron los datos de seguridad. Las reacciones adversas reportadas para el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX[®] solución oral en estos ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX[®] solución oral en 10 ensayos clínicos

Clasificación por órganos y sistemas Reacción Adversa	SPORANOX [®] Solución oral % (N=889)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	3,6
Disgeusia	1,5
Mareo	1,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	1,8
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9,1
Náusea	8,2
Vómito	5,2

Dolor abdominal	4,5
Dispepsia	1,0
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	
Erupción	2,5
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Pirexia	5,2

Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron en <1% de los pacientes tratados con SPORANOX[®] solución oral en estos ensayos clínicos están enlistados en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por <1% de pacientes tratados con SPORANOX[®] solución oral en 10 ensayos clínicos

Clasificación por órganos y sistemas
Reacción Adversa
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo
Leucopenia
Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico
Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición
Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso
Hipoestesia
Neuropatía periférica
Parestesia
Trastornos auditivos y de laberinto
Tinnitus
Trastornos cardiacos
Insuficiencia cardíaca
Trastornos gastrointestinales
Constipación
Trastornos hepatobiliares
Insuficiencia hepática
Hiperbilirrubinemia
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo
Prurito
Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Artralgia
Mialgia
Trastornos del sistema reproductivo y mama
Trastorno menstrual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Edema

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales relacionadas con itraconazol que han sido reportadas en ensayos clínicos de SPORANOX[®] cápsulas y/o SPORANOX[®] IV, excluyendo

el término de reacción adversa “Inflamación del sitio de inyección” que es específico para la ruta de administración inyectable.

Infecciones e infestaciones: Sinusitis, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: Granulocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafilactoidea

Trastornos del metabolismo y nutrición: Hiperglucemia, Hipercalcemia, Hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos: Estado de confusión

Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia

Trastornos cardiacos: Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipertensión, Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Edema pulmonar, Disfonia

Trastornos gastrointestinales: Trastorno gastrointestinal, Flatulencia

Trastornos hepato biliares: Hepatitis, Ictericia, Función hepática anormal

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: Erupción eritematosa, Hiperhidrosis

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, Polaquiuria, Incontinencia urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y mama: Disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Edema generalizado, Edema Facial, Dolor en el pecho, Dolor, Fatiga, Escalofríos

Investigaciones: Incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de lactato dehidrogenasa sanguínea, incremento de urea en sangre, incremento de gama-glutamilttransferasa, incremento de enzima hepática, análisis urinario anormal

Pediatría

La seguridad del SPORANOX® solución oral fue evaluado en 250 pacientes pediátricos de edades entre 6 meses y 14 años que participaron en cinco ensayos clínicos abiertos. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX® solución oral para la profilaxis de infecciones micóticas o para el tratamiento de candidiasis oral o infecciones micóticas sistémicas y proporcionaron los datos de seguridad.

Con base en datos de seguridad agrupados y combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas muy comúnmente reportadas en pacientes pediátricos fueron vómito (36,0%), pirexia (30,8%), diarrea (28,4%), inflamación de la mucosa (23,2%), erupción (22,8%), dolor abdominal (17,2%), náuseas (15,6%), hipertensión (14,0%), y tos (11,2%). La naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a aquella observada en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en pacientes pediátricos.

DATOS POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas antes, se han informado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente norma:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100 y <1/10
Poco frecuente	≥1/1.000 y <1/100
Raro	≥1/10.000 y <1/1.000
Muy raro	<1/10.000, incluyendo informes aislados

En la Tabla 3, las reacciones adversas se muestran por categoría de frecuencia con base en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con SPORANOX® por categoría de frecuencia calculada por la tasa de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Muy raro</i>	Enfermedad del suero, Edema angioneurótico, Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y nutrición	
<i>Muy raro</i>	Hipertrigliceridemia
Trastornos del Sistema nervioso	
<i>Muy raro</i>	Temblor
Trastornos oftálmicos	
<i>Muy raro</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
Trastornos auditivos y de laberinto	
<i>Muy raro</i>	Pérdida auditiva transitoria o permanente
Trastornos cardiacos	
<i>Muy raro</i>	Insuficiencia cardiaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raro</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raro</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy raro</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal)
Trastornos de tejido cutáneo y subcutáneo	
<i>Muy raro</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema multiforme, Dermatitis Exfoliativa, Vasculitis Leucocitoclástica, Alopecia, Fotosensibilidad
Investigaciones	
<i>Muy raro</i>	Incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

En general, los eventos adversos reportados con sobredosis han consistido con los reportados para el uso de itraconazol (ver “Reacciones Adversas”).

Tratamiento

En caso de sobredosis, se deberían implementar medidas de soporte.

Se recomienda contactar centros de intoxicación para determinar las últimas recomendaciones para el tratamiento de una sobredosis.

Itraconazol no puede ser removido mediante hemodiálisis.

No existe antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura de 25° C o inferior.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

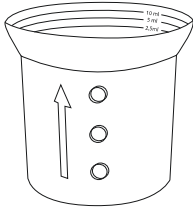
PRESENTACIONES

SPORANOX® solución oral se presenta en envases conteniendo 150 ml de solución oral con 10 mg/ml.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

SPORANOX® solución oral se suministra en frascos con tapa a prueba de niños, y se debe abrir de la siguiente manera: empuje la tapa de plástico hacia abajo mientras la gira en sentido contrario a las agujas del reloj.

Con SPORANOX® solución oral se proporciona un vaso medidor. Administre la medida justo como se apoya sobre el frasco. Asegúrese de que el lado con la graduación (el lado que contiene menos) sea el más alto; ese es el lado que tiene que llenar. Cuando la flecha en el lado apunta hacia arriba, el lado correcto es más alto.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Beerse, Bélgica.

Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta.
Certificado N° 38.689
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 14 de enero de 2019