



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1453-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 15 de Febrero de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000138-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000138-17-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GEMEPE S.A. en representación de ISDIN S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ITRASDIN 50 MG y nombre/s genérico/s ITRACONAZOL , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma GEMEPE S.A. , representante del laboratorio ISDIN S.A.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 15/05/2017 16:04:31, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 22/11/2017 14:55:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 12/12/2017 16:23:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 12/12/2017 16:23:56 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000138-17-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.02.15 15:30:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Prospecto: Información para el paciente

ITRAISDIN® 50 mg ITRACONAZOL

Cápsulas duras
Vía oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Sección 4.

Contenido del prospecto

1 Qué es ITRAISSDIN® y para qué se utiliza

2 Qué necesita saber antes de empezar a tomar ITRAISSDIN®

3 Cómo tomar ITRAISSDIN®

4 Posibles efectos adversos

5 Conservación de ITRAISSDIN®

6 Contenido del envase e información adicional

1 QUÉ ES ITRAISSDIN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

ITRAISSDIN® forma parte de un grupo de medicamentos denominados *antimicóticos para uso sistémico* o también llamados medicamentos **antifúngicos**.

ITRAISSDIN® se utiliza en el tratamiento de las infecciones fúngicas, incluidas aquellas causadas por hongos. Estas infecciones pueden afectar a:

- la piel
- los pulmones
- las uñas
- órganos internos

2 QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ITRASDIN®

No tome ITRASDIN®:

- Si es alérgico (hipersensible) a itraconazol o a cualquiera de los demás componentes de ITRASDIN®
- Si está tomando cualquiera de los medicamentos de la primera lista con el título “Uso de ITRASDIN® con otros medicamentos” a continuación.
- Coménteles al médico si cree que presenta cualquiera de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ITRASDIN®:

- Si tiene o ha tenido problemas de **hígado**. Si el médico decide prescribirle ITRASDIN®, es posible que la dosis deba ajustarse. Asimismo, deberá estar atento para detectar síntomas que puedan aparecer durante el tratamiento con ITRASDIN®. Lea la sección 4, “*Posibles efectos adversos*” para obtener más información. Si toma ITRASDIN® durante más de un mes de forma continua, es posible que el médico le pida que se realice análisis de sangre periódicos.
- Si tiene o ha tenido problemas de **corazón**. Si el médico decide prescribirle ITRASDIN®, deberá estar atento para detectar síntomas que pueden producirse durante el tratamiento. Lea la sección 4, “*Posibles efectos adversos*” para obtener más información.
- Si tiene o ha tenido problemas de **riñón**. Si el médico decide prescribirle ITRASDIN®, es posible que la dosis deba ajustarse.
- Si está infectado por el VIH o tiene el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o cualquier enfermedad en la que su sistema inmunitario no esté funcionando tan bien como debería.
- Si alguna vez ha tenido una **reacción alérgica** a cualquier otro tratamiento antifúngico.

En casos excepcionales, ITRASDIN® puede provocar pérdida auditiva, que suele mejorar cuando se deja de tomar el medicamento, aunque puede ser permanente.

Uso de ITRASDIN® con otros medicamentos

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar ITRASDIN® si está tomando, ha tomado recientemente o es posible que tome otros medicamentos, incluidos medicamentos de fitoterapia u otros medicamentos sin receta.

No tome ITRAI SDIN® si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- **Antihistamínicos para la rinitis polínica o alergias**, que contengan terfenadina, astemizol o mizolastina
- Algunos medicamentos para tratar la **angina** de pecho o la **hipertensión arterial**, como bepridil o nisoldipino
- Algunos medicamentos (estatinas) para **reducir el colesterol**, como lovastatina o simvastatina
- Algunos medicamentos para tratar la **ansiedad** o **ayudarle a dormir** (tranquilizantes), como midazolam (por vía oral) o triazolam
- Eletriptán, para el tratamiento de las **migrañas**
- Algunos medicamentos (*alcaloides del cornezuelo*) para el tratamiento de **migrañas**, como ergotamina y dihidroergotamina
- Algunos medicamentos (*alcaloides del cornezuelo*) administrados **después del parto**, como asergotamina (*ergonovina*) y metilergometrina (*metilergonovina*)
- Algunos medicamentos para tratar **problemas de salud mental**, como pimozida y sertindol
- Algunos medicamentos para tratar **ritmos cardíacos irregulares**, como quinidina, dofetilida y dronedarona
- Levacetilmetadol, para tratar la **adicción a los fármacos** (*dependencia de los opioides*)
- Cisaprida, para tratar algunos **problemas digestivos**

Informe a su médico y no tome ITRAI SDIN®, si está tomando cualquiera de estos o si no está seguro.

Algunos medicamentos pueden reducir la eficacia de ITRAI SDIN®:

- Algunos medicamentos para el tratamiento de la **epilepsia**, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital
- Algunos medicamentos para tratar la **tuberculosis (TB)**, como rifampicina, rifabutina e isoniazida

Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos, ya que es posible que deba ajustarse la dosis de ITRAI SDIN®.

Cuando ITRAI SDIN® se combina con algunos medicamentos, es posible que la dosis deba ajustarse:

Si toma ITRASDIN® de forma simultánea con otros medicamentos, es posible que la dosis de ITRASDIN® o la dosis del otro medicamento deba ajustarse. Estos medicamentos pueden ser:

- **Antibióticos** para infecciones bacterianas denominados claritromicina o eritromicina
- Algunos fármacos que actúan sobre el **corazón y los vasos sanguíneos** (digoxina, disopiramida y algunos bloqueantes de los canales del calcio, como dihidropiridinas, verapamilo y cilostazol)
- Medicamentos **anticoagulantes** (reducen la coagulación de la sangre), como warfarina y dabigatrán
- Algunos medicamentos de administración por vía oral o mediante inyección para tratar la **inflamación, el asma y alergias**, como metilprednisolona, budesonida, fluticasona y dexametasona
- Medicamentos administrados **después de un trasplante de órgano** para prevenir el rechazo, como ciclosporina, tacrolimus y rapamicina (también denominada sirolimus)
- Algunos medicamentos para tratar las **infecciones víricas**, como ritonavir, indinavir y saquinavir
- Algunos medicamentos para tratar el **cáncer**, como busulfán, docetaxel y trimetrexato, así como vincristina y vimblastina
- Algunos medicamentos para tratar la **ansiedad o ayudarlo a dormir** (tranquilizantes), como buspirona, alprazolam y brotizolam
- Fentanilo, un **analgésico potente**
- Alfentanilo, un **analgésico**
- Atorvastatina, para **reducir el colesterol**
- Halofantrina, para tratar el **paludismo**
- Repaglinida, para tratar la **diabetes**
- Ebastina, para tratar **alergias**
- Reboxetina, para tratar la **depresión**
- Midazolam, para tratar la **ansiedad o ayudarlo a dormir** (tranquilizante), cuando se administra mediante inyección intravenosa

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los anteriores o si no está seguro.

Uso de ITRAI SDIN® con alimentos y bebidas

Las cápsulas de ITRAI SDIN® pueden tomarse con o sin alimentos (aunque anteriormente se le haya indicado que debe tomar otros medicamentos antifúngicos después de una comida completa).

Embarazo y lactancia

No tome ITRAI SDIN® si está embarazada

- **Informe al médico y no tome ITRAI SDIN® si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto quedarse embarazada.**
- **Si está en edad fértil, utilice un método anticonceptivo fiable durante su tratamiento con ITRAI SDIN®. Después de finalizar el ciclo de tratamiento con ITRAI SDIN®, siga utilizando el método anticonceptivo fiable hasta el siguiente ciclo menstrual.**

Si está en período de lactancia

- **Pregunte a su médico antes de tomar ITRAI SDIN®. Pueden pasar pequeñas cantidades de medicamento a la leche materna.**

Niños y pacientes de edad avanzada

ITRAI SDIN® no está recomendado para su uso en niños o en pacientes de edad avanzada a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Conducción y uso de máquinas

Por lo general, el uso de ITRAI SDIN® no afectará a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, en casos muy aislados, ITRAI SDIN® puede causar mareos, zumbido en los oídos y pérdida auditiva. No conduzca ni utilice máquinas si se siente mal.

3 CÓMO TOMAR ITRAI SDIN®

Siga exactamente las instrucciones de administración de ITRAI SDIN® indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague las cápsulas con agua. ITRAI SDIN® puede tomarse con o sin alimentos.

Cantidad que debe tomar

ITRAISDIN® cápsulas contienen el doble de principio activo, itraconazol, que otras cápsulas antifúngicas que haya podido tomar con anterioridad. Por tanto, una cápsula de 50 mg de ITRAISDIN® le proporciona tanta medicación como otras marcas de cápsulas de itraconazol de 100 mg. **Tome solo la cantidad de cápsulas de ITRAISDIN® que se le hayan prescrito y, en caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.**

La dosis habitual de ITRAISDIN® depende del tipo de infección fúngica que padezca:

Tipo de infección	Cantidad de cápsulas (véase la nota anterior)	Duración del tratamiento con ITRAISDIN®
Pitiriasis versicolor (tiña vesicolor, una infección cutánea, generalmente en el tórax o la espalda)	2 cápsulas una vez al día	7 días
Infección cutánea en la ingle, los brazos o las piernas	1 cápsulas una vez al día	2 semanas
Pie de atleta Infección cutánea en la mano	1 cápsulas una vez al día	4 semanas
Infecciones en las uñas	2 cápsulas una vez al día	12 semanas
Infecciones internas	1 a 2 cápsulas una o dos veces al día	Dependerá de la respuesta de la infección. El médico se lo indicará.

Es posible que el médico le prescriba dosis diferentes durante períodos diferentes, dependiendo de su enfermedad. **Es importante que tome todo el ciclo de tratamiento prescrito por el médico.**

Qué debo esperar del tratamiento con ITRAISDIN®

No se preocupe si no ve una mejora inmediata después de su tratamiento.

- Con las **infecciones cutáneas**, las marcas o los granos (*lesiones*) suelen desaparecer unas semanas después de terminar el ciclo. Aunque los medicamentos eliminan los hongos, las marcas no desaparecen hasta que vuelve a formarse piel nueva.
- En el caso de las **infecciones de uñas**, las marcas de las uñas pueden tardar de 6 a 9 meses en desaparecer, puesto que la nueva uña tiene que crecer.

Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro de que el tratamiento esté funcionando.

Si toma más ITRAI SDIN® del que debe

Póngase en contacto con los Centros de Toxicología o con su médico inmediatamente:

- Si usted (u otra persona) ingieren muchas cápsulas de ITRAI SDIN®
- Si cree que un niño ha ingerido cápsulas de ITRAI SDIN®

En caso de sobredosis o ingestión accidental consultar al Centro de Intoxicaciones.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)-4962-2247 ó (011)-4962-6666
- Hospital Fernández: (011)-4801-5555
- Hospital Posadas: (011)-4654-6648 (011)-4658-7777

Si olvidó tomar ITRAI SDIN®

Si olvidó tomar una dosis, tome la siguiente de la forma habitual. Posteriormente, continúe con el tratamiento hasta acabar todas las cápsulas.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ITRAI SDIN®

Si deja de tomar ITRAI SDIN® antes de acabar con todas las cápsulas del tratamiento, es posible que la infección no se trate por completo y que reaparezca. **No suspenda el tratamiento hasta haberlo acabado**, aunque se encuentre mejor.

4 POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, ITRAI SDIN® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Síntomas que requieren atención inmediata

Deje de tomar ITRAI SDIN® y póngase en contacto con un médico inmediatamente o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano si presenta:

- hinchazón de los labios, la cara o el cuello
- dificultad grave para respirar
- picor, sarpullido cutáneo con bultos (urticaria)

Pueden ser signos de una reacción alérgica muy rara pero grave. Es posible que deba recibir tratamiento en el hospital.

Deje de tomar ITRASDIN® y póngase en contacto con un médico inmediatamente si presenta:

- coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia)
- pérdida de apetito, náuseas, vómitos
- dolor abdominal (estómago)
- cansancio, debilidad muscular
- coloración oscura de la orina o heces más claras de lo normal
- pérdida de pelo
- una sensación de entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o las piernas
- sarpullido grave
- dificultad para respirar
- aumento de peso rápido e inesperado
- hinchazón de las piernas o el abdomen
- cansancio inusual
- despertares más habituales durante la noche

Pueden ser signos de efectos muy raros en el hígado o el corazón.

Es especialmente importante están atentos a estos síntomas **si ya ha tenido problemas de hígado o de corazón.**

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta a 1 de cada 10 personas:**

- dolor de estómago, náuseas

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta a 1 de cada 100 personas:**

- alteración del período menstrual
- dolor de cabeza, mareos
- estreñimiento, diarrea, gases, vómitos, indigestión, alteración del gusto.
- hinchazón debida al líquido debajo de la piel
- pérdida o adelgazamiento inusual de pelo (alopecia)

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta a 1 de cada 1000 personas:**

- pruebas de función hepática aumentadas (demostrado por medio de análisis de sangre)
- pérdidas inesperadas de orina o necesidad de orinar con más frecuencia
- problemas con la vista, como visión borrosa y visión doble
- determinados trastornos hematológicos que pueden aumentar el riesgo de hemorragias, hematomas o infecciones
- zumbido en los oídos
- dolor abdominal superior intenso, a menudo con náuseas y vómitos
- fiebre o temperatura alta

Se han notificado los siguientes efectos adversos, sin embargo su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles por lo que se clasifica como no conocida:

- altos niveles de triglicéridos en la sangre (demostrado por medio de análisis de sangre)
- dolor muscular y de las articulaciones
- enrojecimiento, picazón, descamación de la piel
- disfunción eréctil
- fotosensibilidad de la piel, pérdida de la audición (puede ser permanente)
- bajos niveles de potasio en la sangre (demostrado por medio de análisis de sangre)

Si experimenta cualquier efecto secundario

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5 CONSERVACIÓN DE ITRASDIN®

No requiere condiciones especiales de conservación. Conserve las cápsulas en el embalaje

original para protegerlo de la luz y de la humedad.

No utilice ITRASDIN® después de la fecha de

vencimiento que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad/vencimiento es el último día del mes que se indica.

6 CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ITRASDIN®

El principio activo es itraconazol.

Cada cápsula dura contiene 50 mg de itraconazol. Los demás componentes son hipromelosa ftalato, carboximetil almidón sódico, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio. Cápsula dura: Gelatina; Azul brillante FCF (E133); Dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto ITRASDIN® y contenido del envase

ITRASDIN® 50 mg cápsulas duras son cápsulas de color azul claro de gelatina dura

ITRASDIN® está disponible en envases 14 y 28 cápsulas duras.

Industria Australiana

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Importado y distribuido en Argentina por:

GEMEPE S.A.

Gral. Gregorio Aráoz de Lamadrid 1383/85 - (C1267AFD) - BUENOS AIRES

Director Técnico: Carlos Damián Eleta, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por:

MAYNE PHARMA INTERNATIONAL PTY. LTD., 1538 Main North Road Salisbury South SA 5106, Australia.

Acondicionado por:

MEDICOFARMA S.A., Koziénicka 97, Radom, Polonia.

y/o

PHARMAPACK TECHNOLOGIES PTY. LTD., 7 Inman Road, Dee Why, NSW 2099 Australia.

Para: ISDIN, S.A., Provençals 33, 08019, Barcelona, España.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fecha última revisión: --/--/--

ELETA Carlos Damian
CUIL 20215472095


anmat
GEMEPE S.A.
CUIT 30655078874
Presidencia

PROYECTO DE PROSPECTO

ITRAISDIN® 50 mg ITRACONAZOL

Vía oral
Cápsulas duras
Venta bajo receta
Industria Australiana

FÓRMULA

Cada cápsula dura contiene: Itraconazol 50 mg.
Excipientes: Hipromelosa ftalato; Carboximetil almidón sódico; Dióxido de sílice coloidal; Estearato de magnesio. Cápsula dura: Gelatina; Azul brillante FCF (E133); Dióxido de titanio (E171).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Micosis superficiales

Itraconazol está indicado (en los casos en los que el tratamiento externo no es efectivo o no es adecuado) para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas: dermatomicosis (p. ej., tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie, tiña de la mano) y pitiriasis versicolor.

Micosis sistémicas

Itraconazol está indicado para el tratamiento de micosis sistémicas, como candidiasis, aspergilosis e histoplasmosis.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacodinámicas

Relación farmacocinética/farmacodinamia

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

Este parámetro de farmacocinética-farmacodinamia demuestra que ITRAISDIN® 50 mg alcanza la relación AUC/MIC, que para una eficacia óptima debe ser superior a 25, tanto cuando se administra en ayunas como cuando se toma con alimentos para los microorganismos pertinentes de las micosis superficiales y sistémicas indicadas (ver INDICACIONES). Por consiguiente, para el tratamiento de estas indicaciones, ITRAISDIN® puede considerarse una alternativa terapéutica.

Mecanismos de resistencia

La resistencia de los hongos a los azoles parece desarrollarse lentamente y, a menudo, es el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos descritos son:

- Sobreexpresión de *ERG11*, el gen que contiene el código de 14-alfa-demetilasa (la enzima diana)
- Mutaciones puntuales en *ERG11* que dan lugar a la reducción de la afinidad de 14-alfa-demetilasa por itraconazol
- Sobreexpresión de transportador de fármaco que da lugar a una mayor salida de itraconazol de las células fúngicas (es decir, eliminación de itraconazol de su objetivo)
- Resistencia cruzada. Se ha observado resistencia cruzada entre miembros de la clase de fármacos azólicos en las especies de *Candida*, aunque la resistencia a un miembro de la clase no necesariamente confiere resistencia al resto de los azoles.

Puntos de corte

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

Con los métodos CLSI, únicamente se han establecido los valores críticos de itraconazol para la especie *Candida* de infecciones micóticas superficiales. Los valores críticos de CLSI son: sensible $\leq 0,125$ mg/l y resistente > 1 mg/l.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, y se prefiere obtener información local sobre la resistencia, especialmente en el tratamiento de infecciones graves. En función de la necesidad, deberá solicitarse el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencia ponga en duda la utilidad del fármaco, al menos en algunos tipos de infecciones.

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

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

¹ Se han descrito cepas resistentes a itraconazol de *Aspergillus fumigatus*.

² Sensibilidad intermedia natural.

Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. El pico de concentraciones plasmáticas fármaco sin modificar se alcanza entre 2 y 6 horas después de la administración oral.

En un ensayo clínico en el que se compararon dosis únicas de ITRASDIN® 50 mg cápsulas duras con las cápsulas duras de 100 mg de itraconazol convencional, ambas tomadas con una comida completa, la biodisponibilidad relativa (F_{rel}) de itraconazol observada de la formulación ITRASDIN® 50 mg fue del 181%. En este ensayo, la F_{rel} para la formulación de ITRASDIN® 50 mg cápsulas duras cuando se toma en ayunas frente a tomarlo con alimentos fue del 124%, mientras que para la formulación de cápsulas duras de 100 mg de itraconazol convencional, la F_{rel} fue del 156%.

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

Distribución

La mayor parte del itraconazol plasmático se une a proteínas (99,8%), siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el metabolito hidróxido). Asimismo, presenta una afinidad notable por los lípidos. Solo el 0,2% del itraconazol plasmático está presente como fármaco libre.

Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el cuerpo (> 700 l), lo que sugiere su amplia distribución en los tejidos: Se observó que las concentraciones en los pulmones, los riñones, el hígado, los huesos, el estómago, el bazo y los músculos eran entre dos y tres veces superiores a las concentraciones plasmáticas correspondientes. Los cocientes del cerebro respecto al plasma fueron de aproximadamente 1 en perros beagle. La captación en tejidos queratinosos, la piel concretamente, es hasta cuatro veces superior a la del plasma.

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

Linealidad/no linealidad

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

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre itraconazol no revelan indicios de genotoxicidad, carcinogenicidad primaria o alteración de la fertilidad. A dosis elevadas, se observaron efectos sobre la corteza suprarrenal, hígado y sistema fagocítico mononuclear, aunque parecen tener escasa importancia para el uso clínico propuesto. Se observó que itraconazol provoca un aumento dosis dependiente en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenia en ratas y ratones a dosis elevadas. Se observó una densidad mineral ósea general menor en perros jóvenes después de la administración crónica de itraconazol y, en ratas, reducción de la actividad de la placa ósea, adelgazamiento de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.

POSOLOGÍA-MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. ITRASDIN® 50 mg cápsulas duras pueden administrarse con o sin alimentos.

POSOLOGÍA

Una cápsula dura de ITRASDIN® 50 mg corresponde a una cápsula dura de 100 mg de itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de ITRASDIN® es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de itraconazol convencional (ver **Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**).

La pauta posológica de ITRASDIN® en adultos para cada indicación es la siguiente:

Micosis superficial (de la piel, mucosas, ojos)		
Indicación	Posología de ITRASDIN® 50 mg cápsulas duras	Duración del tratamiento
<i>Pitiriasis versicolor</i>	<i>2 cápsulas una vez al día</i>	<i>7 días</i>
<i>Tiña corporal, tiña crural</i>	<i>1 cápsulas una vez al día</i>	<i>2 semanas</i>
<i>Dermatomicosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies (tiña de la mano, tiña del pie)</i>	<i>1 cápsulas una vez al día</i>	<i>4 semanas</i>
<i>Dermatomicosis de las uñas (tiña ungueal)</i>	<i>2 cápsulas una vez al día</i>	<i>12 semanas</i>
<i>En algunos pacientes inmunodeprimidos, p. ej., con neutropenia, SIDA o trasplantados, la biodisponibilidad del itraconazol puede estar reducida. Podría estar indicado duplicar la dosis.</i>		

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

Micosis sistémicas			
Indicación	Posología de ITRASDIN® 50 mg cápsulas duras	Duración del tratamiento¹⁾	Notas
<i>Aspergilosis</i>	<i>2 cápsulas una vez al día</i>	<i>2-5 meses</i>	<i>En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)</i>
<i>Candidiasis</i>	<i>1-2 cápsulas una vez al día</i>	<i>3 semanas-7 meses</i>	<i>En enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar a 2 cápsulas dos veces al día (por la mañana y por la noche)</i>
<i>Histoplasmosis</i>	<i>2 cápsulas una vez al día hasta un máximo de 2 veces al día (por la mañana y por la noche)</i>	<i>8 meses</i>	<i>-</i>

¹⁾ La duración del tratamiento deberá adaptarse dependiendo de la eficacia clínica.

Población pediátrica

No se recomienda su administración. Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda su administración. Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La biodisponibilidad oral de itraconazol puede ser menor en pacientes con insuficiencia renal, por lo que puede considerarse un ajuste de la dosis. Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado. La semivida terminal de itraconazol en los pacientes cirróticos está ligeramente prolongada, y la biodisponibilidad oral ligeramente reducida. Podrá considerarse un ajuste de la dosis. Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.
- La coadministración de los siguientes fármacos está contraindicada con itraconazol (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**):
 - Están contraindicados con itraconazol los sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, p. ej., astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina. La coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a prolongación de QTc y casos raros de *torsades de pointes*.
 - Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4, como lovastatina y simvastatina.
 - Inhibidores potentes de CYP3A4, como dronedarona.
 - Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como dabigatrán.
 - Triazolam y midazolam oral.
 - Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina).
 - Eletriptán.
 - Nisoldipino.
 - Itraconazol no deberá administrarse para indicaciones que no sean potencialmente mortales a pacientes que reciban disopiramida o halofantrina.
- Itraconazol no debe administrarse a pacientes con signos de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o antecedentes de ICC excepto para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales u otras infecciones graves (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Itraconazol no debe usarse durante el embarazo para indicaciones que no sean potencialmente mortales (ver *fertilidad, embarazo y lactancia*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Una cápsula dura de ITRAISDIN® 50 mg corresponde a una cápsula dura de 100 mg de itraconazol convencional. Por tanto, la dosis recomendada de ITRAISDIN® es la mitad de la dosis recomendada de las cápsulas duras de itraconazol convencional.

Hipersensibilidad cruzada

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

Efectos cardíacos

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

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y se ha asociado con informes de insuficiencia cardíaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg que con dosis diarias inferiores; sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

Itraconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere al riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, la dosis y la duración del tratamiento (p. ej. dosis diaria total) y los factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardíaca congestiva. Se debería informar a estos pacientes acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva, deberían ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva; debe interrumpirse la administración de itraconazol si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento.

Los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrópico negativo que puede sumarse al del itraconazol. Además, el itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio. Por tanto, se debe tener cuidado cuando se administren conjuntamente itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio (ver sección 4.5) debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos hepáticos

Se han producido casos muy aislados de hepatotoxicidad grave, incluidos algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal con el uso de itraconazol. Algunos de estos casos han afectado a pacientes sin enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que presentaban otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso algunos en la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con itraconazol hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor

abdominal y coloración oscura de la orina. En estos pacientes, hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática. En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar las enzimas hepáticas.

Efecto de la acidez gástrica disminuida

En los estudios de disoluciones *in vitro* se ha demostrado que la disolución del itraconazol de ITRAISDIN® no se ve afectada por el aumento del pH. Por tanto, es improbable que los pacientes con aclorhidria o que toman fármacos reductores del ácido gástrico experimenten una reducción de la biodisponibilidad del itraconazol de ITRAISDIN® a diferencia del itraconazol convencional.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzadas

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

Insuficiencia hepática

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe extremar la precaución cuando se administre de este fármaco a esta población de pacientes. (Ver **Propiedades farmacocinéticas-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**).

Insuficiencia renal

La biodisponibilidad por vía oral de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal puede ser menor. Se podrá considerar un ajuste de la dosis.

Pérdida auditiva

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

Pacientes inmunodeprimidos

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

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales

Debido a las propiedades farmacocinéticas (ver **Propiedades farmacocinéticas-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**), no se recomienda itraconazol para iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales de forma inmediata.

Pacientes con SIDA

En pacientes con SIDA que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica como la esporotricosis, la blastomycosis, la histoplasmosis o la criptococosis (meníngea o no meníngeas) y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Potencial de interacción

Itraconazol puede causar interacciones farmacológicas clínicamente importantes. (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

Itraconazol no debe utilizarse en las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con inductores de CYP 3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan). El uso de itraconazol con estos fármacos puede dar lugar a la aparición de concentraciones plasmáticas subterapéuticas de itraconazol y, por tanto, a fracaso del tratamiento.

Cepas con resistencia cruzada

En la candidiasis sistémica, si se sospecha de cepas de *Candida* resistentes al fluconazol, no puede deducirse que sean sensibles a itraconazol, por lo que deberá analizarse su sensibilidad antes del inicio del tratamiento con itraconazol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay indicios de influencia primaria sobre la fertilidad (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Embarazo

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

En estudios con animales se ha mostrado la toxicidad de itraconazol sobre la función reproductora (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Las cápsulas duras de itraconazol no deben utilizarse durante el embarazo excepto en casos potencialmente mortales en los que el posible beneficio para la madre supere el posible daño para el feto (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

1. Fármacos que afectan al metabolismo de itraconazol:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Se han llevado a cabo estudios de interacción con rifampicina, rifabutina y fenitoína, que son inductores potentes de CYP3A4. No se recomienda la combinación de itraconazol con estos inductores enzimáticos potentes, ya que en estos estudios la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxitraconazol disminuyó de una manera tan amplia que la eficacia podría reducirse considerablemente. No se dispone de datos en firme de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina, fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.

Los inhibidores potentes de esta enzima, como ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina pueden aumentar la biodisponibilidad de itraconazol.

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

Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por la familia del citocromo 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluidos los efectos secundarios. Cuando se utiliza medicación concomitante, debe consultarse la ficha técnica correspondiente para obtener información sobre la vía metabólica. Después de suspender el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Esto debe tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitorio de itraconazol en la medicación concomitante.

También se ha notificado que itraconazol inhibe la glicoproteína-P (gp-P) gástrica, una bomba de flujo transmembranaria que puede limitar la exposición sistémica a través de la inhibición de la absorción gastrointestinal. Como tal, la inhibición de la gp-P por itraconazol puede aumentar la absorción de fármacos afectados por este sistema de transporte.

Algunos ejemplos son:

Están contraindicados con itraconazol los siguientes fármacos:

- Astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol o terfenadina, puesto que la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a la prolongación de QT y casos raros de *torsades de pointes*.
- Inhibidores de HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como lovastatina y simvastatina.
- Inhibidores potentes de CYP3A4, como dronedarona.
- Fármacos que son sustratos del transportador de eflujo glicoproteína-P, como dabigatrán.
- Triazolam y midazolam oral.
- Alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptán.
- Nisoldipino.

Se debe tener precaución cuando se coadministren itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas debidas a la enzima metabolizadora del fármaco, CYP3A4, los bloqueantes de los canales del calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los del itraconazol.

Los siguientes fármacos deben utilizarse con cuidado y se deberían monitorizar sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios. Su dosis, si se coadministran con itraconazol, se debe de reducir, si es necesario:

- Anticoagulantes orales, como warfarina.
- Inhibidores de la proteasa del VIH como ritonavir, indinavir, saquinavir,
- Ciertos agentes antineoplásicos como vincristina y vimblastina, busulfán, docetaxel y trimetrexato.
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamilo.
- Determinados agentes inmunodepresores: ciclosporina, tacrolimús, rapamicina (también conocido como sirolimús).
- Determinados inhibidores de la HMG-CoA-reductasa metabolizados por CYP3A4 como atorvastatina.
- Determinados glucocorticoides, como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona.
- Digoxina.
- Otros: carbamazepina, cilostazol, buspirona, disopiramida, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam i.v., rifabutina, ebastina, fentanilo, halofantrina, repaglinida y reboxetina. La importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de esta modificación durante la administración concomitante siguen sin estar claras.

No se ha observado ninguna interacción de itraconazol con zidovudina (AZT) y fluvastatina. No se han observado efectos inductores de itraconazol sobre el metabolismo de etiniloestradiol ni de la noretisterona.

3. Efecto sobre la unión a proteínas:

Estudios *in vitro* han mostrado que no hay interacción sobre la unión a proteínas plasmáticas entre itraconazol e imipramina, propanolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida o sulfadimidina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Se debe tener en cuenta cuando se conducen vehículos y se utiliza maquinaria la posibilidad de que en algunos casos aparezcan reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito las reacciones adversas siguientes en ensayos clínicos con cápsulas de itraconazol o a partir de notificaciones espontáneas de la experiencia post-comercialización para todas las formulaciones de itraconazol.

En ensayos clínicos en los que participaron 2.104 pacientes tratados con itraconazol por dermatomicosis y onicomycosis, los acontecimientos adversos descritos con mayor frecuencia fueron de origen digestivo, dermatológico y hepático.

En la tabla siguiente se presentan reacciones farmacológicas adversas clasificadas por sistema orgánico. En cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se presentan por frecuencia, utilizando el siguiente criterio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por sistema orgánico	Frecuentes De $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes De $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras De $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, edema angioneurótico, enfermedad sérica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipopotasemia, hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos, parestesia	Hipoestesia	Neuropatía periférica*
Trastornos oculares			Trastorno visual	Visión borrosa y diplopia
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos	Pérdida auditiva transitoria o permanente*
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, flatulencia	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa	Aumento de las enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática aguda*, hepatitis, hepatotoxicidad*

Clasificación por sistema orgánico	Frecuentes De $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes De $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras De $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de los tejidos epidérmicos y subcutáneos	Exantema	Urticaria, alopecia, prurito		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria	Incontinencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas		Trastornos de la menstruación		Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Edema	Pirexia	

* Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosificación, los pacientes deberán recibir tratamiento sintomático con medidas de apoyo. Dentro de la primera hora después de la ingestión podrá realizarse un lavado gástrico. Puede utilizarse carbón activado si se considera adecuado. No se conoce ningún antídoto específico. Itraconazol no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis o ingestión accidental consultar al Centro de Intoxicaciones.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)-4962-2247 ó (011)-4962-6666

Hospital Fernández: (011)-4801-5555

Hospital Posadas: (011)-4654-6648 (011)-4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el envase original al abrigo de la luz y humedad.
No usar el producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Importado y distribuido en Argentina por:

GEMEPE S.A.

Gral. Gregorio Aráoz de Lamadrid 1383/85 - (C1267AFD) – Buenos Aires.

Director Técnico: Carlos Damián Eleta, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por:

MAYNE PHARMA INTERNATIONAL PTY. LTD., 1538 Main North Road Salisbury
South SA 5106, Australia.

Acondicionado por:

MEDICOFARMA S.A., Kozenicka 97, Radom, Polonia.

y/o

PHARMAPACK TECHNOLOGIES PTY. LTD., 7 Inman Road, Dee Why, NSW 2099
Australia.

Para: ISDIN, S.A., Provençals 33, 08019, Barcelona, España.

Fecha última revisión: --/--/--



ELETA Carlos Damian
CUIL 20215472095



GEMEPE S.A.
CUIT 30655078874
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

ITRAISDIN® 50 mg
ITRACONAZOL
Cápsulas duras

Importado y distribuido en Argentina por:
GEMEPE S.A.

Elaborado por:
MAYNE PHARMA INTERNATIONAL PTY. LTD., Australia

Para: ISDIN, S.A., España.

Contenido: 7 cápsulas duras

Lote N°:

Vencimiento:


anmat
ELETA Carlos Damian
CUIL 20215472095


anmat
GEMEPE S.A.
CUIT 30655078874
Presidencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

ITRAISDIN® 50 mg
ITRACONAZOL

Vía oral
Cápsulas duras
Venta bajo receta
Industria Australiana

FÓRMULA

Cada cápsula dura contiene: Itraconazol 50 mg.
Excipientes: Hipromelosa ftalato; Carboximetil almidón sódico; Dióxido de sílice coloidal; Estearato de magnesio. Cápsula dura: Gelatina; Azul brillante FCF (E133); Dióxido de titanio (E171)

Lote N°:
Vencimiento:

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONTENIDO NETO*

14 cápsulas duras

No requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el envase original al abrigo de la luz y humedad.
No usar el producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Importado y distribuido en Argentina por:

GEMEPE S.A.

Gral. Gregorio Aráoz de Lamadrid 1383/85 - (C1267AFD) – Buenos Aires.

Director Técnico: Carlos Damián Eleta, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por:

MAYNE PHARMA INTERNATIONAL PTY. LTD., 1538 Main North Road Salisbury
South SA 5106, Australia.

Acondicionado por:

MEDICOFARMA S.A., Kozienicka 97, Radom, Polonia.

y/o

PHARMAPACK TECHNOLOGIES PTY. LTD., 7 Innr
Australia.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Para: **ISDIN, S.A.**, Provençals 33, 08019, Barcelona, España



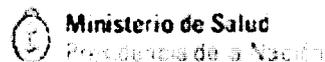
El texto para el proyecto de rótulo del envase por 28 cápsulas duras será idéntico a este con excepción de la indicación del contenido neto.

ELETA Carlos Damian
CUIL 20215472095

anmat

GEMEPE S.A.
CUIT 30655078874
Presidencia





22 de febrero de 2018

DISPOSICIÓN N° 1453**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 58656****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000138-17-4****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

ITRACONAZOL 50 mg - CAPSULA DURA

651197

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

Productos Médicos
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AA1), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

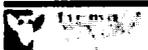
Página 1 de 2



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480





Buenos Aires, 15 DE FEBRERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 1453

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58656

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ISDIN S.A.

Representante en el país: GEMEPE S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7134

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ITRASDIN 50 MG

Nombre Genérico (IFA/s): ITRACONAZOL

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel: (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

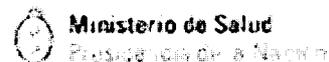
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1206AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ITRACONAZOL 50 mg

Excipiente (s)
HIPROMELOSA FTALATO 75 mg CÁPSULA
CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 30 mg CÁPSULA
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,85 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,25 mg CÁPSULA
COLORANTE AZUL BRILLANTE FCF (E 133) 1,4061 % CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,0305 % CÁPSULA
GELATINA CSP 100 c.s. CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER POR 7 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: 14 Y 28 CÁPSULAS DURAS

Presentaciones: 2

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ Y HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: J02AC02

Tel: (+54-11) 4340-0000 <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

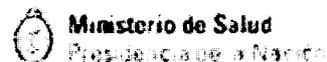
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
C11093AAP, CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 6657671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Acción terapéutica: Antimicótico para uso sistémico, derivados del triazol

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Micosis superficiales Itraconazol está indicado (en los casos en los que el tratamiento externo no es efectivo o no es adecuado) para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas: dermatomicosis (p. ej., tiña corporal, tiña inguinal, tiña del pie, tiña de la mano) y pitiriasis versicolor. Micosis sistémicas Itraconazol está indicado para el tratamiento de micosis sistémicas, como candidiasis, aspergilosis e histoplasmosis.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MAYNE PHARMA INTERNATIONAL PTY. LTD	1538 MAIN NORTH ROAD SALISBURY SOUTH SA 5106		AUSTRALIA (AUSTRALIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MAYNE PHARMA INTERNATIONAL PTY. LTD.	1538 MAIN NORTH ROAD SALISBURY SOUTH SA 5106		AUSTRALIA (AUSTRALIA)
MEDICOFARMA S.A.	KOZIENICKA 97, RADOM, POLONIA		POLONIA (REPÚBLICA DE POLONIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MEDICOFARMA S.A.	KOZIENICKA 97, RADOM, POLONIA		POLONIA (REPÚBLICA DE POLONIA)

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1067AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GEMEPE SA	1167/17	GENERAL GREGORIO DE LAMADRID 1383/85	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: AUSTRALIA (AUSTRALIA) - POLONIA (REPÚBLICA DE POLONIA)

País de origen: AUSTRALIA (AUSTRALIA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA) - POLONIA (REPÚBLICA DE POLONIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000138-17-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA