



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **4329**

BUENOS AIRES, **23 JUN 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010515-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto denominado SPORANOX / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL 10mg/ml, CERTIFICADO N° 38.689.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 222 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4329

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de proyectos prospectos de fojas 129 a 176 para la Especialidad Medicinal denominada SPORANOX / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL 10mg/ml, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEÚTICA S.A. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.689 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-010515-10-4

DISPOSICION N°

4329

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



DUPLICADO
DUPLICADO

4329

SPORANOX® Solución Oral

ITRACONAZOL 10 mg/ml

Venta bajo receta

Industria Belga

FORMULA:

Cada ml contiene: Itraconazol 10 mg. Excipientes: Hidroxipropil- β -ciclodextrina, Sorbitol 70%, Propilenglicol, Acido clorhídrico, Sacarina sódica, hidróxido de sodio, Sabor cereza 1, Sabor cereza 2, Sabor caramelo, Agua purificada c.s.p. 1 ml.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas: Itraconazol, un derivado triazólico, posee un amplio espectro de actividad.

Estudios *in vitro* demuestran que Itraconazol inhibe el crecimiento de una amplia clase de hongos patógenos para los humanos en concentraciones que habitualmente promedian entre $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. Estas incluyen: *Cándida albicans*, muchas *Cándidas* no *albicans* spp., *Aspergillus* spp., *Trichosporum* spp., *Microsporum* spp. *Epidermophyton floccosum* *Malassezia* spp., *Geotrichum* spp., *Cryptococcus neoformans*, dermatofitos y muchos hongos dermatiaceus tales como *Fonsecaea* spp., *Histoplasma* spp., *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium mameffeii*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Cladosporium* spp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*.

Candida Krusei; *Cándida glabrata* y *Cándida tropicalis* son generalmente las menos susceptibles.

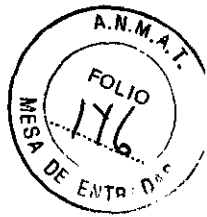
Las especies de *Cándida*, con algunos aislamientos que muestran *in vitro* resistencia inequívoca a Itraconazol.

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

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 da como resultado final un efecto antimicótico.

ARMANDO
MARTÍNEZ
COORDINADOR

DUBLICADO
329



Propiedades Farmacocinéticas:

Características farmacocinéticas generales

Se ha investigado la farmacocinética de Itraconazol en sujetos sanos, poblaciones especiales y pacientes después de dosis únicas y múltiples. En general, Itraconazol es bien absorbido. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2,5 horas después de la administración de la solución oral. Itraconazol sufre un metabolismo hepático extensivo con el fin de proporcionar numerosos metabolitos. El metabolito principal es hidroxí-Itraconazol, con concentraciones plasmáticas de aproximadamente el doble de aquellas de la droga inalterada. La vida media terminal de Itraconazol es de alrededor de 40 horas después de dosis repetidas. La farmacocinética de Itraconazol se caracteriza por su no linealidad, y, en consecuencia, muestra una acumulación en plasma después de la administración de dosis múltiples. Las concentraciones estables se alcanzan dentro de los 15 días, con valores de C_{max} de aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de la administración oral de 200 mg una vez al día. El *clearance* de Itraconazol disminuye con dosis mayores debido a un mecanismo saturable de su metabolismo hepático. Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina (~35%) y en las heces (~54%).

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración de la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de la droga inalterada se alcanzan dentro de las 2,5 horas posteriores a una dosis oral. 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.

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 hidroxí-metabolito). 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 su 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. Las relaciones cerebro - plasma fueron de alrededor de 1.

La recaptación en los tejidos queratinosos, la piel en particular, es hasta cuatro veces mayor que la que ocurre en plasma.

WANSSEN CILAG FARMACIA S.A.
[Signature]
Farm. MARIA EUGENIA CANTERO
CO-DIRECTORA ED. ING.

DUPLICADO



332

Metabolismo

Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Uno de los metabolitos es hidroxii-itraconazol, el cual tiene una actividad antimicótica *in vitro* comparable a la de Itraconazol. Los niveles plasmáticos de hidroxii-itraconazol son aproximadamente el doble de los de Itraconazol.

Como lo demuestran los estudios *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo de Itraconazol.

Excrecion

Después de la administración oral repetida, la eliminación de Itraconazol del plasma es bifásica con una vida media terminal de 1.5 días. La excreción fecal de la droga principal varía entre 3-18% de la dosis. La excreción renal de la droga principal es menor de un 0.03% de la dosis. Alrededor de un 35% de la dosis se excreta como metabolitos por orina en el término de 1 semana y alrededor de 54% con las heces.


Grupos Especiales:

Insuficiencia Hepática:

Itraconazol es metabolizado predominantemente en el hígado. Una única dosis oral (100 mg) fue administrada a 12 pacientes con cirrosis y a seis personas sanas como control; C_{max}, AUC y vida media terminal de Itraconazol fueron medidas y comparadas entre grupos. Itraconazol C_{max} se redujo significativamente (47%) en pacientes con cirrosis. La vida media de eliminación se prolongó comparado con la de las personas sin insuficiencia hepática (37 vs. 16 horas, respectivamente). La exposición total a Itraconazol, basada en AUC era similar en pacientes cirróticos y en personas sanas. No existe información disponible en el uso prolongado de Itraconazol en pacientes cirróticos.

Insuficiencia Renal:

No existe suficiente información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes.

INDUSTRIAL FARMACÉUTICA S.A.

M. MARÍA EUGENIA GUERRERO
INSPECTORA TÉCNICA

DUPLICADO

432



DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICOS:

Itraconazol

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

Los estudios de toxicidad aguda con Itraconazol en ratones, ratas, cobayos y perros indican un amplio margen de seguridad. 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.

Con dosis altas, 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 con dosis altas. 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 fagosistema mononuclear estuvieron principalmente caracterizados por macrófagos con un aumento del material proteico en diversos tejidos parenquimáticos.

No existen indicaciones de un potencial mutagénico de Itraconazol.

Itraconazol no es carcinógeno primario en ratas o ratones. Sin embargo, en ratas macho 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 existe evidencia de una influencia primaria en la fertilidad bajo tratamiento con Itraconazol. Se halló que Itraconazol causó un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad maternal, embriotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y ratones con dosis altas. En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos importantes; en ratones consistió en encefaloceles y macroglosia.

Se observó una menor densidad mineral ósea global en perros jóvenes después de la administración crónica de Itraconazol.

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.

WISSEN CILAO
FOLIO 148
MESA DE ENTRADAS

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 (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) 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.

HP-β-CD no posee efecto antifétil, embriotóxico directo ni teratogénico, y no es mutagénica.

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).

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. Basados en comparaciones de superficie corporal, la exposición de humanos a HP-β-CD a la dosis clínica recomendada de SPORANOX® Solución Oral, es aproximadamente equivalente a 1.7 veces la exposición a la menor dosis en el estudio en ratas.

ACCION TERAPEUTICA: Antimicótico oral de amplio espectro.

INDICACIONES:

SPORANOX® Solución Oral se indica en:

- el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica en pacientes HIV-positivos u otros inmunocomprometidos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Para una óptima absorción, SPORANOX® Solución Oral debería administrarse sin las comidas (se les advierte 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 esparcido por la cavidad oral (aproximadamente 20 segundos) y luego tragarse. No debería haber enjuague después de tragar.

INDUSTRIA FARMACEUTICA S.A.
LABORATORIO TECNICO
GUERRERO

DUPLICADO

4329



- Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica: 200 mg (2 medidas dosificadoras) 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 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).

Uso en niños:

Dado que la información clínica respecto al uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes pediátricos es limitada, SPORANOX[®] solución oral no debería ser empleado en estos pacientes a menos que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales. Véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE USO.

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 que grado esto es atribuible a SPORANOX[®] Solución Oral o a la quimioterapia.

Uso en pacientes de edad avanzada:

Dado que la información clínica respecto al uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes de edad avanzada es limitada, SPORANOX[®] solución oral no debería ser empleado en estos pacientes a menos que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.

Véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE USO.

NISSEN CILAO FARMACÉUTICA S.A.
MARI EUSEBIA GUERRERO
DIRECTORA TÉCNICA

DUPLICADO
14323



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE USO:

- 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. SPORANOX® no debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen ampliamente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debería considerar factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico, 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; Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto, se debería tener precaución al administrar Itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio.
- SPORANOX® posee potencial para producir interacciones medicamentosas clínicamente importantes (véase *Interacciones con otras medicaciones y otras formas de interacciones*).
- Fibrosis Quística: En pacientes con Fibrosis Quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos con el dosaje de solución oral en estado estacionario usando 2.5 mg/kg dos veces al día. Concentraciones en estado estacionario mayores a 250 ng/ml fueron alcanzadas en aproximadamente 50% de 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.

INSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
Dra. MARI EUGENIA GUERRERO
SO-DIRECTORA TÉCNICA

- **Uso en Pediatría:** Dado que la información clínica respecto al uso de SPORANOX® Solución Oral en pacientes pediátricos es limitada, no se recomienda su uso en niños a menos que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.
- **Uso en Pacientes de Edad Avanzada:** Dado que los datos clínicos 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 solamente si el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.
- **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 pre-existente, tratados por micosis sistémicas, que presentaban condiciones médicas subyacentes 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, y aún en la primer 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.

En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento no debería ser comenzado a menos que los beneficios esperados excedan los riesgos de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorear los niveles de enzimas hepáticas.

Si un paciente no responde a Sporanox Solución oral, se debe considerar el cambio a otra alternativa terapéutica.

Insuficiencia hepática:

No existe suficiente 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.

Insuficiencia renal:

No existe suficiente información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes.

- Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a SPORANOX® Solución Oral, el tratamiento debería interrumpirse.

ANGSEN CILAC...
FAMILIA MANA EN BENTON...
COLOMBIA



puede resultar en un aumento de la concentración plasmática de estos sustratos, lo que puede llevar al prolongación del intervalo QT y raras veces a Torsade de Pointes

- Inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4 como simvastatin y lovastatin.
- Triazolam and oral midazolam.
- Alcaloides del Ergot como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamine, y metilergotamina (metilergonovina)
- Nisoldipine

Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de Itraconazol; Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto, se debería tener precaución al administrar Itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio.

Drogas cuyos niveles plasmáticos, efectos o efectos adversos deberían ser monitoreados. Sus dosis, si coadministradas con Itraconazol deberían reducirse, en caso de ser necesario:

- Anticoagulantes orales;
- Inhibidores de proteasa HIV tales como ritonavir, indinavir, saquinavir;
- Determinados agentes antineoplásicos tales como vinca alcaloides, busulfan, docetaxel y trimetrexato;
- Agentes bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través de CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil;
- Determinados agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocida como sirolimus) ;
- Otras: digoxina, carbamacepina, buspirone, alfentanil, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona, dexametasona, ebastine, reboksetine.

2.2 No se ha observado interacción de Itraconazol con AZT (zidovudina) y fluvastatina.

No se han observado efectos inductores de Itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol y noretisterona.

3. Efecto sobre la unión a proteínas:

Estudios *in vitro* han demostrado que no hay interacción en la unión a proteínas plasmáticas entre Itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfametazina.

WISSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

 Mm MARIA EUGENIA GUERRERO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

4329

Embarazo y Lactancia:

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.

Cuando se administró en altas dosis a ratas preñadas (40 mg/kg/día o más) y a ratones (80 mg/kg/día o más), se demostró que Itraconazol aumentó la incidencia de anomalías fetales y produjo efectos adversos en el embrión.

Los estudios respecto del uso de Itraconazol en mujeres embarazadas no se hallan disponibles. Por lo tanto, SPORANOX® Solución Oral sólo debería ser administrado en casos que pongan en peligro la vida de la paciente y cuando en estos casos el beneficio potencial supere el daño potencial para el feto. (véase CONTRAINDICACIONES)

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.

Mujeres con potencial fértil

Las mujeres con potencial fértil que toman las cápsulas SPORANOX deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción efectiva hasta el período menstrual posterior al final de la terapia con SPORANOX.

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias:

No se ha observado ningún efecto.

EFFECTOS ADVERSOS:

Efectos adversos reportados asociados con el uso de SPORANOX® Solución Oral:

MUSEN CILAS FARM...
MUSEN CILAS FARM...
MUSEN CILAS FARM...



- Los más frecuentemente reportados fueron de origen gastrointestinal, tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Otros menos frecuentemente reportados incluyen cefalea, aumento reversible de enzimas hepáticas, hepatitis, mareos, hipokalemia, alopecia y reacciones alérgicas (tales como prurito, eritema, urticaria y angioedema). También se han reportado casos aislados de neuropatía periférica y síndrome de Stevens-Johnson.

- Se recibieron reportes de edema, insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar.

Han ocurrido durante el uso de Sporanox, casos muy raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo algunos casos fatales de falla hepática.

Ensayos clínicos

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos durante la experiencia mundial con SPORANOX (todas las formulaciones) posterior a la comercialización que cumplen con los criterios para la determinación de umbrales se incluyen en la Tabla 2. Se clasifican las reacciones adversas según la frecuencia, utilizando la siguiente convención:

Muy comunes $\geq 1/10$

Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

No comunes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Poco frecuentes $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$

Muy poco frecuentes $< 1/10,000$, incluyendo informes aislados.

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan los porcentajes de frecuencias de las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos, y no representan cálculos más precisos de la incidencia que se podría obtener en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 2: Informes de Reacciones Adversas de la Droga Posteriores a la Comercialización

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy poco frecuentes leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.

 MARÍA ENCENIA GUERRERO
 COORDINADORA TÉCNICA



432

Muy poco frecuentes enfermedad del suero, edema angioneurítico, reacciones anafilácticas, anafilactoides y alérgicas.

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Muy poco frecuentes hipertrigliceridemia, hipocalcemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy poco frecuentes neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, dolor de cabeza, mareos

Trastornos oculares

Muy poco frecuentes trastornos visuales, incluyendo visión borrosa y diplopía

Trastornos auditivos y del laberinto

Muy raros Tinnitus, pérdida de la audición transitoria o permanente

Trastornos cardíacos

Muy poco frecuentes insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy poco frecuentes edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy poco frecuentes Pancreatitis, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Muy poco frecuentes hepatotoxicidad seria (incluyendo algunos casos fatales de insuficiencia hepática aguda), hepatitis, aumentos reversibles en las enzimas hepáticas

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

WISSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

 M. MARÍA EUGENIA GUERRERO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

DUPLICADO

4329



Muy poco frecuentes necrosis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, fotosensibilidad, rash, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy poco frecuentes mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Muy poco frecuentes polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos mamario y del sistema reproductivo

Muy poco frecuentes trastornos menstruales, disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración

Muy poco frecuentes Edema, Pirexia

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (011) 4962-6666 ó 4962-2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

En caso de sobredosis accidental, se deberían implementar medidas de sostén. Dentro de la primer hora después de la ingestión, se puede realizar lavado gástrico. Se puede administrar carbón activado si se considerara adecuado.

Itraconazol no puede ser removido mediante hemodiálisis. No existe antídoto específico.

INCOMPATIBILIDADES:

Ninguna conocida.

ANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
Farm. MARIA EUSENIA GUERRER
COORDINADORA TECNICA



DUPLICADO
4329

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura de 25° C o inferior.

PRESENTACIONES:

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

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.689

Elaborado en JANSSEN PHARMACEUTICA n.v. Beerse, Bélgica.

Importado y distribuído por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA.

Mendoza 1259 -C1428DJG - Buenos Aires, Argentina.

® Marca Registrada.

FECHA DE ULTIMA REVISION:

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA
Farm. MENDOZA ARGENTINA CUPPRCP
CO-DIRECTOR GENERAL