



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

DISPOSICIÓN N° 1590

BUENOS AIRES, 12 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017225-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 1590

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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 precedentemente citadas.

Que la Dirección 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 ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



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

Por ello;

DISPOSICIÓN N°

EL INTERVENTOR 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 ITRACONAZOL RAYMOS y nombre/s genérico/s ITRACONAZOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma



DISPOSICIÓN N° 1590

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

ARTICULO 4º.- 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 5º- 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 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-017225-12-0

DISPOSICIÓN N°: 1590

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1590

Nombre comercial: ITRACONAZOL RAYMOS

Nombre/s genérico/s: ITRACONAZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

U.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: ITRACONAZOL RAYMOS.

Clasificación ATC: J02AC.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES FUNGICAS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS O NO: BLASTOMICOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR HISTOPLASMOSIS, INCLUYENDO ENFERMEDAD CAVITARIA PULMONAR CRONICA Y DISEMINADA. HISTOPLASMOSIS NO MENÍNGEA. ASPERGILOSIS PULMONAR Y

Handwritten signature and mark



1590

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

EXTRAPULMONAR EN PACIENTES CON INTOLERANCIA O SON REFRACTARIOS A LA TERAPIA CON ANFOTERICINA B. LOS ESPECIMENES PARA LOS CULTIVOS FUNGICOS Y OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO RELEVANTES (MUCOSAS HISTOPATOLOGIA SEROLOGIA) DEBERAN OBTENERSE ANTES DEL TRATAMIENTO PARA AISLARLOS E IDENTIFICAR LA CLASE DE ORGANISMOS CAUSANTES. EL TRATAMIENTO PUEDE COMENZARSE ANTES DE LA OBTENCION DE LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO, LUEGO, AL TENER LOS RESULTADOS, LA TERAPIA ANTI INFECCIOSA PUEDE AJUSTARSE DE ACUERDO A ELLOS. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES FUNGICAS EN PACIENTES NO INMUNOCOMPROMETIDOS: ONICOMICOSIS DE LAS UÑAS DE LOS PIES, CON O SIN ESTAR INVOLUCRADAS LAS UÑAS DE LA MANOS, DEBIDO A DERMATOPHYTES (TINEA UNGUIUM). ONICOMICOSIS DE LAS UÑAS DE LAS MANOS DEBIDO A DERMATOPHYTES (TINEA UNGUIUM). ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO SE DEBERA CONOCER EL TIPO DE ESPECIMEN EN LA UÑA (CULTIVO FUNGICO Y/O BIOPSIA DE LA UÑA) PARA CONFIRMAR EL DIAGNOSTICO DE ONICOMICOSIS. ADEMAS DE LAS INDICACIONES ANTERIORMENTE DESCRIPTAS ESTA INDICADO PARA INFECCIONES FUNGICAS TALES COMO DERMATOMICOSIS, PITIRIASIS VERSICOLOR, CANDIDIASIS VULVOVAGINALES.

Concentración/es: 200 mg DE ITRACONAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Handwritten signature and initials.



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

Genérico/s: ITRACONAZOL 200 mg.

Excipientes: TALCO 6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg, COPOLIMERO DE METACRILATO AMONICO 17 mg, METILHIDROXIETILCELULOSA 149 mg, POLIETILENGLICOL 20000 17 mg, ESFERAS DE AZUCAR 189 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 2, 7, 14, 21, 26, 30, 56 Y 60 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 2, 7, 14, 21, 26, 30, 56 Y 60 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **1590**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **1590**

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



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AOS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2826
laboratorios@raymos.com



1590

PROYECTO DE PROSPECTO

ITRACONAZOL RAYMOS ITRACONAZOL 200 mg

Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de ITRACONAZOL RAYMOS contiene:
Itraconazol (pellets) 200 mg.
Excipientes: Talco, Dióxido de silicio coloidal c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimicótico oral de amplio espectro.

Es un antifúngico del grupo de los triazoles que ejerce su actividad en dermatofitos, levaduras, *aspergillus* spp., y otras especies de hongos patógenos. Inhibe selectivamente la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular de los hongos, modifica la permeabilidad de la membrana y produce la muerte de hongos patógenos.

Código ATC: J02AC.

INDICACIONES

ITRACONAZOL RAYMOS está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos o no:

- Blastomycosis, pulmonar y extrapulmonar
- Histoplasmosis, incluyendo enfermedad cavitaria pulmonar crónica y diseminada, histoplasmosis no meníngea.
- Aspergilosis, pulmonar y extrapulmonar, en pacientes con intolerancia a o son refractarios a la terapia con anfotericina B.

Los especímenes para los cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (mucosas, histopatología, serología) deberán obtenerse antes del tratamiento para aislarlos e identificar la clase de organismos causantes. El tratamiento puede comenzarse antes de la obtención de los resultados de los cultivos y estudios de laboratorio; luego, al tener los resultados, la terapia antiinfecciosa puede ajustarse de acuerdo a ellos.

ITRACONAZOL RAYMOS también está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes no inmunocomprometidos:

- Onicomicosis de las uñas de los pies, con o sin estar involucradas las uñas de las manos, debido a dermatophytes (*Tinea unguium*)
- Onicomicosis de las uñas de las manos debido a dermatophytes (*Tinea unguium*).

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá conocer el tipo apropiado de espécimen en la uña (cultivo fúngico y/o biopsia de la uña) para confirmar el diagnóstico de onicomicosis.

Además de las indicaciones anteriormente descritas, ITRACONAZOL RAYMOS está indicado para infecciones fúngicas tales como:

- Dermatomycosis.
- Pitiriasis versicolor.
- Candidiasis vulvovaginales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS/FARMACOCINÉTICAS:

Farmacocinética y metabolismo:

Noto: las concentraciones en plasma reportadas más adelante fueron medidas por HPLC (Cromatografía líquida de alta performance) específico para itraconazol. Cuando se mide itraconazol en plasma por bioensayo, los valores reportados son aproximadamente 3.3 veces más altos que aquellos que fueron obtenidos por HPLC debido a la presencia del metabolito bioactivo, hidroxitraconazol.

RAYMOS S.A.C.I.
Guillermo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
 Planta: Cuba 2760 C1428AET
 Buenos Aires, Argentina.
 Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2825
 laboratorios@raymos.com



1590

La farmacocinética de itraconazol luego de la administración intravenosa y su biodisponibilidad absoluta vía oral (suspensión oral) se estudió en un estudio cruzado randomizado en 6 voluntarios masculinos sanos. La biodisponibilidad oral absoluta observada de itraconazol fue del 55%. La biodisponibilidad oral de itraconazol es máxima cuando es administrada en la forma farmacéutica cápsulas conjuntamente con alimentos. La farmacocinética de itraconazol fue estudiada en 6 voluntarios masculinos sanos quienes recibieron, en un diseño cruzado, dosis simples de 100 mg de itraconazol en cápsulas, con o sin alimentos. Los mismos 6 voluntarios también recibieron 50 mg o 200 mg conjuntamente con alimentos, también en un diseño cruzado. En este estudio, solamente se midieron las concentraciones en plasma de itraconazol. Los parámetros farmacocinéticos respectivos para itraconazol se describen en la tabla siguiente:

	50 mg (con alimentos)	100 mg (con alimentos)	100 mg (en ayunos)	200 mg (en ayunos)
C _{max} (ng/ml)	45 ± 16*	132 ± 67	38 ± 20	289 ± 100
T _{max} (horas)	3.2 ± 1.3	4.0 ± 1.1	3.3 ± 1.0	4.7 ± 1.4
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	567 ± 264	1899 ± 838	722 ± 289	5211 ± 2116

(*): Principal ± desviación standard.

Duplicando la dosis de itraconazol da como resultado un aumento aproximado de 3 veces de las concentraciones plasmáticas de la droga.

Los valores de la siguiente tabla representan los datos del estudio cruzado sobre farmacocinética en el cual 27 voluntarios masculinos sanos tomaron (cada uno) una dosis simple de 200 mg de itraconazol cápsulas con o sin alimentos:

	Itraconazol		Itraconazol	
	Con alimentos	En ayunos	Con alimentos	En ayunos
C _{max} (ng/ml)	239 ± 95*	140 ± 65	397 ± 103	286 ± 101
T _{max} (horas)	4.5 ± 1.1	3.9 ± 1.0	5.1 ± 1.6	4.5 ± 1.1
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	3423 ± 1154	2094 ± 905	7978 ± 2648	5191 ± 2489
T _{1/2} (horas)	21 ± 5	21 ± 7	12 ± 3	12 ± 3

(*): principal ± desviación standard.

La absorción de itraconazol bajo condiciones de ayuno en individuos con alcoholidra relativa o absoluta, tales como pacientes con SIDA o voluntarios que toman supresores de la secreción de ácido gástrico (por ej. receptores antagonistas de H₂), aumentó cuando las cápsulas de itraconazol fueron administradas con bebidas calientes. 18 voluntarios masculinos con SIDA recibieron dosis simples de 200 mg de itraconazol cápsulas bajo condiciones de ayuno con aprox. 250 ml de agua o aprox. 250 ml de bebida caliente en un estudio cruzado. La absorción de itraconazol aumentó cuando itraconazol cápsulas fue administrado con una bebida caliente, con una AUC₀₋₂₄ y C_{max} elevada en un 75% ± 121% y 95% ± 128, respectivamente.

Treinta voluntarios masculinos recibieron dosis simples de 200 mg de itraconazol cápsulas con alimentos, con las siguientes condiciones: 1) con agua; 2) con agua y luego ranitidina 150 mg bid durante 3 días o 3) con bebida cola, luego ranitidina 150 mg b.i.d. durante 3 días. Cuando itraconazol cápsulas fue administrado y luego pretratado con ranitidina, el itraconazol fue absorbido en menor medida que cuando la droga fue administrada sola, con una disminución en la AUC₀₋₂₄ y C_{max} de 39% ± 37% y 42% ± 39%, respectivamente. Cuando itraconazol cápsulas fue administrado con bebida cola y luego pretratado con ranitidina, la absorción de itraconazol fue comparable con la observada con la administración de itraconazol cápsulas sola. (Ver INTERACCIONES).

Las concentraciones a estado estable se alcanzaron durante los 15 días siguientes a los dosis orales de 50 mg a 400 mg diarias. Los valores que se muestran en la siguiente tabla corresponden a los datos a estado estable de un estudio sobre farmacocinética en el cual 27 voluntarios masculinos sanos tomaron 200 mg de itraconazol cápsulas b.i.d. (con alimentos) durante 15 días:

RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo H. Aguirre
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
 Christian von Alvensleben
 Apoderado



RAYMOS S.A.C.I
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AOS
 Planta: Cuba 2760 C1428AL1
 Buenos Aires, Argentina.
 Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
 laboratorios@raymos.com



1590

	Itraconazol	Hidroxi-itraconazol
C_{max} (ng/ml)	2282 ± 514*	3488 ± 742
C_{min} (ng/ml)	1855 ± 535	3349 ± 761
T_{max} (horas)	4.6 ± 1.8	3.4 ± 3.4
AUC ₀₋₂₄ (ng-h/ml)	22569 ± 5375	38572 ± 8450
$T_{1/2}$ (horas)	64 ± 32	56 ± 24

(*) principal ± desviación standard.

La ligadura de itraconazol a la proteína plasmática es del 99.8 % y del 99.5 % para hidroxi-itraconazol. Luego de la administración intravenosa, el volumen promedio de distribución de itraconazol es de 796 ± 185 litros.

Itraconazol es metabolizado predominantemente por el citocromo P450 3A4, resultando en la formación de varios metabolitos, incluyendo el hidroxi-itraconazol, el metabolito principal. Los resultados del estudio farmacocinético sugiere que itraconazol puede estar bajo metabolismo saturable con dosis múltiples. La excreción fecal de la droga varía entre 3 - 18 % de la dosis. La excreción renal de la droga es menor al 0.03 % de la dosis. Alrededor del 40 % de la dosis es excretada a través de metabolitos inactivos en la orina. La dosis, sin un solo metabolito excretado, representa más del 5 %. El promedio total de clearance en plasma de itraconazol es de 381 ± 95 ml/minuto luego de la administración intravenosa.

Mecanismo de acción:

Los estudios in vitro han demostrado que itraconazol inhibe al citocromo P450 dependiente de la síntesis de ergosterol, el cual es componente vital de la membrana celular fúngica.

Itraconazol exhibe una actividad antagonista in vitro en *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. Itraconazol también exhibe variantes in vitro de la actividad antagonista en *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton species*, *Candida krusei* y otras especies de *Candida*.

Candida krusei, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* son generalmente menos susceptibles de las especies de *Candida*, en algunos aislamientos mostraron resistencia inequívoca a itraconazol in vitro. Itraconazol no es un antagonista activa contra *Zygomycetes* (por ej.: *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp* y *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp* and *Scopulariopsis spp.*

El metabolito inactivo, hidroxi-itraconazol, no ha sido evaluado contra *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Zygomycete*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp* y *Scopulariopsis spp.* La correlación entre la concentración inhibitoria mínima (MIC) resulta in vitro y clínicamente no establecida para agentes antifúngicos de la familia de los azoles.

Itraconazol administrado oralmente fue activo en una variedad de modelos animales para infección fúngica usando cepas fúngicas estándar de laboratorio. La actividad fúngica ha sido demostrada contra infecciones fúngicas diseminadas causada por *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma duboisii*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*.

Itraconazol administrado a 2.5 mg/kg y 5 mg/kg vía oral y parenteral aumenta los rangos de supervivencia y de los sistemas de órganos esterilizados en cerdos guinea normales o inmunodeprimidos con infecciones diseminadas de *Aspergillus fumigatus*. La administración oral diaria de 40 mg/kg y 80 mg/kg aumenta los rangos de supervivencia en conejos normales con enfermedad diseminada y en ratas inmunodeprimidas con infección pulmonar de *Aspergillus fumigatus*, respectivamente. Itraconazol ha demostrado actividad antifúngica en una variedad de modelos animales infectados con *Candida albicans* y otras especies de *Cándida*.

Resistencia:

Las aislaciones de varias especies de hongos con baja susceptibilidad a itraconazol se han realizado in vitro y en pacientes que recibieran tratamiento prolongado.

RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo H. Aguirre
 Farmacéutico
 Laboratorio Técnico

RAYMOS S.A.C.I
 Christian von Aivensleben
 Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428ALT
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorio@raymos.com



1590

Varios estudios *in vitro* han reportado que algunas aislaciones fúngicas clínicas, incluyendo especies de *Candida*, con susceptibilidad reducida a un agente antifúngico de la familia de los azoles puede también menos susceptible a otros derivados de los azoles. La resistencia cruzada hallada es dependiente de un número de factores, incluyendo las especies evaluadas, la historia clínica, la comparación de compuestos azoles particulares y la prueba del tipo de susceptibilidad que se haya realizado. La relevancia de los datos de susceptibilidad *in vitro* para los resultados clínicos aún queda por determinar.

Candida krusei, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* son generalmente las menos susceptibles de las especies de *Candida*, con algunas aislamientos se demostró una resistencia inequívoca a itraconazol *in vitro*.

Itraconazol no es activo contra *Zygomycetes* (por ej. *Rhizopus* spp, *Rhizomucor* spp, *Mucor* spp y *Absidia* spp), *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp y *Scopulariopsis* spp.

Los estudios (tanto *in vitro* como *in vivo*) sugieren que la actividad de amfotericina B puede ser suprimida *a priori* por la terapia antifúngica con azoles. Como con otros azoles, itraconazol inhibe los pasos del C¹⁴-desmetilación en la síntesis del ergosterol, una componente de la pared celular del hongo. Ergosterol es un sitio activo para amfotericina B. en un estudio de actividad antimicótica de amfotericina B contra las infecciones de *Aspergillus fumigatus* en ratones fue inhibida por terapia con ketoconazol. La importancia clínica de los resultados de las pruebas obtenidas en este estudio son desconocidas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Los datos disponibles son limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético usando una dosis simple de 200 mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) se realizó en 3 grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia; n=7; hemodiálisis; n=7 y diálisis continua ambulatoria; n=5). En sujetos urémicos con un clearance promedio de creatinina de 13 ml/min x 1.73 m², la exposición, basada en AUC, fue levemente reducido comparada con los parámetros de la población normal. Este estudio no demostró algún efecto importante de hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua de la farmacocinética del itraconazol (T_{max}, C_{max} y AUC₀₋₈). Los perfiles de la concentración en plasma versus tiempo mostró una variedad interindividual en la totalidad de las tres grupos. Se debe proceder con precaución cuando la droga es administrada en esta población de pacientes [Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS; POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN].

Insuficiencia hepática:

Itraconazol es predominantemente metabolizado en el hígado. Los pacientes con la función hepática deprimida deberán ser estrechamente monitoreados cuando estén bajo tratamiento con itraconazol. Un estudio farmacocinético en donde se usó una dosis simple de 100 mg/cápsula de itraconazol fue realizado en 6 voluntarios sanos y en 12 pacientes cirróticos. Una reducción estadísticamente significativa en promedio de C_{max} (47%) y una elevación duplicada en la eliminación de la vida media (37 ± 17 horas vs. 16 ± 5 horas) de itraconazol se notó en los sujetos cirróticos comparado con los sujetos sanos. Por lo tanto, la exposición total de itraconazol, basado sobre la AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. La prolongación de la eliminación de la vida media de itraconazol se observó en una dosis oral simple en un estudio clínico con itraconazol cápsulas en pacientes cirróticos, por lo tanto se deberá considerar cuando se decida iniciar una terapia con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4. No hay datos disponibles en pacientes cirróticos durante el uso prolongado de itraconazol [Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS; INTERACCIONES y POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN].

Disminución de la contractibilidad cardíaca:

Cuando itraconazol fue administrado vía intravenosa a perros anestesiados, una dosis-relacionada a efecto inotrópico negativo fue documentada. En un estudio con voluntarios sanos de itraconazol inyectable (infusión intravenosa), una disminución transitoria y asintomática en la eyección del ventrículo izquierdo se observó usando imágenes SPECT; esto se resolvió antes de la próxima infusión, 12 horas más tarde. Si los signos y síntomas de falla cardíaca congestiva aparecen durante la administración de itraconazol cápsulas, por lo tanto deberá ser discontinuado [Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, INTERACCIONES y REACCIONES ADVERSAS].

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

ITRACONAZOL RAYMOS, por las características de itraconazol, debe ser ingerido después de una comida y con bebidas ácidas como las bebidas colas.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Ortista Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obispo 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorio@raymos.com



1590

La posología recomendada varía de acuerdo con la patología a tratar, en general se recomienda:

TRATAMIENTO DE BLASTOMICOSIS/HISTOPLASMOSIS:

La dosis recomendada es de 200 mg dos veces por día (2 cápsulas). Si no hay una mejoría notoria o es evidente la progresión de la enfermedad fúngica, la dosis podrá ser elevada con aumentos de 100 mg hasta un máximo de 400 mg diarios. Las dosis por debajo de 200 mg/día deberán ser administradas en dos dosis divididas.

Histoplasmosis sin compromiso meníngeo en pacientes no inmunocomprometidos: 1 - 2 cápsulas por día. Duración del tratamiento: 8 meses.

TRATAMIENTO DE ASPERGILLOSIS:

Se recomienda una toma diaria de 200 mg a 400 mg. En casos de enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar la dosis a 1 cápsula 2 veces por día.

Duración del tratamiento: 2 - 5 meses.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES DE RIESGO DE VIDA:

En este tipo de situación, la dosis de carga deberá usarse cápsulas orales o vía intravenosa. Los estudios clínicos con cápsulas no otorgan una dosis de carga, se recomienda bajo los datos de farmacocinética que la dosis de carga es de 200 mg (2 cápsulas), 3 veces al día (600 mg/día) administrados durante los primeros 3 días de tratamiento.

El tratamiento deberá continuarse por un mínimo de tres meses y hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la actividad de la infección fúngica ha disminuido. Un período inadecuado de tratamiento puede resultar en una recurrencia de la actividad de la infección.

TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS:

Onicomiasis de la uñas de los pies con o sin uñas de las manos afectadas: la dosis recomendada es de 200 mg, una vez por día durante 12 semanas consecutivas.

Onicomiasis de las uñas de las manos solamente: la dosis recomendada es 200 mg por día, durante 1 semana; seguido de un descanso de 3 semanas y luego, otra semana de 200 mg por día.

DERMATOMICOSIS:

Pitiriasis versicolor: 1 cápsula de ITRACONAZOL RAYMOS por día durante 7 días.

Candidiasis vulvovaginal aguda: 1 cápsula de ITRACONAZOL RAYMOS por la mañana y otra por la noche.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

ITRACONAZOL RAYMOS no debe ser administrado para el tratamiento de onicomiasis en pacientes con disfunción ventricular evidente tales como falla cardíaca congestiva o historia previa de falla cardíaca congestiva.

Está contraindicado el uso concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS cápsulas con cisaprida, pimozida, quinidina, dofetilida o levacetilmetadol (levometadil). ITRACONAZOL RAYMOS, cuyo principio activo es itraconazol, un potente inhibidor del sistema de la isoenzima citocromo P450 3A4, puede elevar las concentraciones plasmáticas de la drogas metabolizadas a través de P4503A4. Efectos cardiovasculares serios, incluyendo la prolongación del QT, torsada de pointes, taquicardia ventricular, paro cardíaco y/o muerte súbita pueden ocurrir en pacientes que utilicen concomitantemente las drogas mencionadas con itraconazol. (Ver INTERACCIONES). La administración concomitante de itraconazol con nisoldipina está contraindicada.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

FALLA CARDIACA CONGESTIVA

ITRACONAZOL RAYMOS (itraconazol) cápsulas no deberá ser administrado para el tratamiento de onicomiasis en pacientes con evidencia de disfunción ventricular, tales como historia previa o falla cardíaca congestiva. Si los signos y síntomas de falla cardíaca congestiva aparece durante la administración de ITRACONAZOL RAYMOS cápsulas, discontinuar su administración.

EFFECTOS HEPÁTICOS

ITRACONAZOL RAYMOS se ha asociado con casos raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo falla hepática y muerte. Alguno de estos casos no han tenido enfermedad hepática pre-existente o condiciones clínicas desfavorables serias; algunos de estos casos se desarrollaron durante la primer semana de tratamiento. Si los signos y síntomas clínicos desarrolladas son consistentes con enfermedad hepática, el tratamiento deberá ser discontinuado y se debe realizar pruebas de la

RAYMOS S.A.C.I.
Guillermo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2780 C1428AE1

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2652 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

000049

1590

función hepática. La continuidad del uso o la reinstilación del tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS es extremadamente desaconsejado sin la existencia de estos eventos serios o situaciones de riesgo de vida donde los beneficios esperados exceden el riesgo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

DISRRITMIAS CARDÍACAS

Los disrritmias cardíacas con riesgo de vida y/o muerte súbita han ocurrido en pacientes que usaron cisaprida, pimozida, levacetilmetadol (levometadil) o quinidina concomitantemente con ITRACONAZOL RAYMOS y/u otros inhibidores del CYP3A4. La administración concomitante de estas drogas con ITRACONAZOL RAYMOS está contraindicada (Ver CONTRAINDICACIONES; INTERACCIONES).

ENFERMEDAD CARDÍACA

ITRACONAZOL RAYMOS cápsulas no debe ser administrado para el tratamiento de oncomicosis en pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como la falla cardíaca congestiva o pacientes con historia previa. ITRACONAZOL RAYMOS cápsulas no debe ser usado para otras indicaciones en pacientes con evidencia de disfunción cardíaca sin que el beneficio sea claramente mayor a los riesgos.

Para los pacientes con factores de riesgo de falla cardíaca congestiva, los médicos deberá revisar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS. Estos factores de riesgo incluyen enfermedades cardíacas tales como isquemia o enfermedad valvular; enfermedad pulmonar importante tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal y otros desórdenes eritematosos. Los pacientes deberán ser informados de los signos y síntomas de la falla cardíaca congestiva, deberán ser tratados con precaución y deberán ser monitoreados sobre los signos y síntomas de falla cardíaca congestiva durante el tratamiento. Si los signos y síntomas de esta falla aparecen durante la administración de ITRACONAZOL RAYMOS cápsulas, discontinuar su administración.

Itraconazol ha mostrado tener efectos inotrópicos negativos. Cuando itraconazol fue administrado vía intravenosa a perros anestesiados, se documentó una dosis-relacionada a este efecto. En un estudio en voluntario sanos con itraconazol inyectable (infusión intravenosa), una disminución transitoria y asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierda se observó usando imágenes SPECT; esto fue resuelto antes de la próxima infusión, 12 horas más tarde.

ITRACONAZOL RAYMOS ha sido asociado con reportes de falla cardíaca congestiva, esta falla fue más frecuentemente reportado en pacientes que recibieron una dosis total diaria de 400 mg, además se reportaron casos con dosis menores a la dosis total diaria.

Los agentes bloqueadores de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos los cuales pueden adicionarse a aquellos que produce itraconazol. Además, itraconazol puede inhibir el metabolismo de los agentes bloqueadores de los canales de calcio. No obstante, deberá ser usada con precaución cuando se co-administre itraconazol con bloqueadores de los canales de calcio debido a un aumento del riesgo de falla cardíaca congestiva. La administración concomitante de itraconazol con nisoldipina está contraindicada.

Los casos de falla cardíaca congestiva, edema periférico y edema pulmonar han sido reportados en una cantidad de pacientes tratados por oncomicosis y/o infecciones micóticas sistémicas.


Precauciones generales:

ITRACONAZOL RAYMOS deberá ser administrado luego de la ingestión de alimentos. En condiciones de ayuno, la absorción de itraconazol disminuyó ante la presencia del descenso de la acidez gástrica. La absorción de itraconazol puede disminuir con la administración de antiácidos o supresores de la secreción de los ácidos gástricos. Los estudios conducidos bajo condiciones de ayuno demostraron que la administración con 250 ml de bebida cola resultó en una elevación de la absorción del itraconazol en pacientes con SIDA con alcoholdría relativa o absoluta.

Este aumento relativo de los efectos de con la ingestión de alimentos es desconocida.

Hepatotoxicidad:

Se han observado casos raros de hepatotoxicidad seria bajo tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS, incluyendo algunos casos durante la primera semana de tratamiento. En pacientes con enzimas hepáticas elevadas a anormales y en enfermedad hepático activa, o en pacientes que experimentaron toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS es extremadamente desaconsejado sin la existencia de situaciones serias o con riesgo de vida donde se espera que los beneficios sean superiores a los riesgos. El monitoreo de la función hepática deberá realizarse en pacientes con anomalías de la función hepática pre-existente o en aquellos pacientes que experimentaron toxicidad hepático con otros medicamentos y deberá considerarse en todas los pacientes que recibieron tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS. Se deberá discontinuar inmediatamente con el tratamiento y realizar pruebas de la función hepática si los pacientes desarrollan signos o síntomas sugestivos de disfunción hepática.


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico


RAYMOS S.A.C.I
Christian von Aivensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADG

Planta: Cule 2780 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 64 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com



1590

Neuropatía:

Si aparece alguna neuropatía, esto puede atribuirse a ITRACONAZOL RAYMOS cápsulas, el tratamiento deberá ser discontinuado.

Pérdida de la audición:

La pérdida de la audición transitoria o permanente se reportó en pacientes que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos reportes incluyeron la administración concomitante de quinidina, la cual está contraindicada [Ver CONTRAINDICACIONES; INTERACCIONES].

La pérdida de la audición usualmente se resuelve cuando se discontinúa el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

Itraconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénica en ratones tratados oralmente durante 23 meses a niveles de dosis superiores a 80 mg/kg/día [aproximadamente 10x la dosis máxima recomendada en humanos]. Las ratas macho tratadas con 25 mg/kg/día [3.1x dosis máxima recomendada en humanos] tuvo un ligero aumento en sarcomas de tejidos blandos. Estos sarcomas pueden ser consecuencia de hipercolesterolemia, la cual es una respuesta en las ratas, pero no en perros y en humanos, para la administración crónica de itraconazol. Las ratas hembra tratadas con 50 mg/kg/día (6.25x dosis máxima recomendada en humanos) tuvo un aumento en la incidencia de carcinoma de las células escamosas del pulmón (2/50) cuando fue comparada en los grupos no tratados. Además, la ocurrencia de este carcinoma es extremadamente infrecuente en ratas no tratadas, el aumento en este estudio no fue estadísticamente significativo.

Itraconazol no produce efectos mutagénicos cuando fue probado en el ensayo de ADN (síntesis no programable del ADN) en hepatocitos primarios de ratas, en el test de Amex con Salmonella typhimurium (6 cepas) y Escherichia coli, en las pruebas de mutación genética del lintoma de ratón, en la prueba de mutación recesiva letal vinculada al sexo (Drosophila melanogaster), en las pruebas de aberración cromosómica de linfocitos humanos, en las pruebas de transformación celular con células fibroblastos C3H/10T_{1/2} C18 de embrión de ratón, en las pruebas de mutación letal dominante en ratones machos y hembras y en el test de micronúcleos en ratones y ratas.

Itraconazol no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratos macho y hembra tratados oralmente a niveles de dosis superiores a 40 mg/kg/día (5x dosis recomendado en humanos). Mayor variedad de signos de toxicidad parenteral, incluyendo muerte, se presentaron en los niveles de dosis más altos, 160 mg/kg/día (20x dosis recomendada en humanos).

EMBARAZO: Embarazo categoría C - efectos teratogénicos.

Itraconazol se encontró como causa del aumento a dosis relacionada en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogénesis en ratas a niveles de dosis de aproximadamente 40 - 160 mg/kg/día (5-10x dosis recomendada en humanos), y en ratones a niveles de dosis de aproximadamente 80 mg/kg/día (10x a dosis recomendada en humanos). En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos mayores en el esqueleto; en ratones, consistió en encefalocelos y/o macraglosia.

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. ITRACONAZOL RAYMOS deberá ser utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas en embarazadas solo si el beneficio supera a los potenciales riesgos.

ITRACONAZOL RAYMOS no deberá ser administrado para el tratamiento de onicomiasis en pacientes embarazadas o en mujeres que planeen un embarazo. ITRACONAZOL RAYMOS no debe administrarse en mujeres potencialmente fértiles para el tratamiento de onicomiasis sin tomar las medidas anticonceptivas adecuadas para prevenir un embarazo y deberán comenzar con la terapia sobre el segundo o tercer día luego de comenzar con el uso del método anticonceptivo seleccionado. El anticonceptivo efectivo deberá continuarse durante el tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS y luego de 2 meses de terminar con este tratamiento.

Se reportaron casos, con otros productos comercializados con itraconazol, de anomalías congénitas (Ver REACCIONES ADVERSAS).

LACTANCIA:

Itraconazol es excretado a través de la leche materna; por lo tanto, los beneficios esperados con el uso de ITRACONAZOL RAYMOS para el tratamiento de la madre deberá superar a los potenciales riesgos de la exposición del infante a esta droga o, en su caso, discontinuar la lactancia del infante.

USO EN PEDIATRÍA:

La eficacia y seguridad en niños con el uso de ITRACONAZOL RAYMOS no ha sido establecida en pacientes pediátricos. No hay datos farmacocinéticos disponibles de itraconazol en niños. Un número muy pequeño de pacientes de entre 3 a 6 años de edad tratados con 100 mg/día de

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacólogo
Co-Ordnador Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Asesorado



RAYMOS S.A.C.I

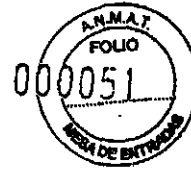
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2780 C1428AE7

Buenos Aires, Argentina

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com



1590

Itraconazol cápsulas para infecciones sistémicas fúngicas mostró que no hubo reacciones adversas inesperadas y serias.

Los efectos a largo plazo con itraconazol en el crecimiento óseo en niños es desconocida. En tres estudios de toxicidad usando ratas, itraconazol indujo defectos óseos a niveles de dosis tan bajos como 20 mg/kg/día (2,5x dosis recomendada en humanos). Los defectos inducidos incluyeron reducción de la actividad de la placa ósea, afinamiento de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea. A niveles de dosis de 80 mg/kg/día (10x dosis recomendada en humanos) durante 1 año o 160 mg/kg/día (20x dosis recomendada en humanos) durante 6 meses, mostró que itraconazol indujo a la aparición de la pulpa pequeña en los dientes con apariencia hipocelular en algunas ratas. Esta toxicidad ósea no fue reportada en los pacientes adultos.

USO EN GERIATRÍA:

Pérdida auditiva transitoria o permanente fue reportada en pacientes ancianos que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos reportes incluían la administración concomitante de quinidina, lo cual está contraindicada (Ver **CONTRAINDICACIONES**). ITRACONAZOL RAYMOS deberá ser usado con precaución en pacientes ancianos (Ver **PRECAUCIONES GENERALES**).

Pacientes infectados con virus VIH:

Debido al reporte de hipoclorhidria en individuos infectados con VIH, la absorción de itraconazol en estos pacientes puede verse disminuida.

Insuficiencia renal:

Los datos disponibles son limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Se deberá usar con precaución cuando esta droga se administre en este tipo de pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los datos disponibles son limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se deberá usar con precaución cuando esta droga se administre en este tipo de pacientes.


INTERACCIONES

Itraconazol y su metabolito principal, el hidroxil-itraconazol, son inhibidores del CYP3A4. Por lo tanto, pueden ocurrir las interacciones con otras drogas descritas en la Tabla 1 y con las siguientes clases de drogas descritas a continuación:

1. ITRACONAZOL RAYMOS puede aumentar la eliminación de drogas metabolizadas por el CYP3A4, resultando en la elevación de las concentraciones plasmáticas de estas drogas cuando son administradas con ITRACONAZOL RAYMOS. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden aumentar o prolongar las reacciones adversas a los efectos terapéuticos de estas drogas. Cuando sea posible, las concentraciones de estas drogas deberán monitorearse y los ajustes de dosis deberán hacerse concomitantemente cuando el tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS esté iniciado. Es apropiado el monitoreo clínico para signos y síntomas de la elevación o prolongamiento de los efectos farmacológicos cuando sean advertidos. La discontinuación, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento, las concentraciones plasmáticas con itraconazol declina gradualmente (especialmente en pacientes con cirrosis hepática o in aquellos que recibieron inhibidores CYP3A4). Esto es particularmente importante cuando se inicia el tratamiento con drogas cuyo metabolismo es afectado por itraconazol.
2. Los inductores del CYP3A4 pueden elevar las concentraciones plasmáticas de itraconazol. ITRACONAZOL RAYMOS puede no ser efectivo en pacientes que toman concomitantemente ITRACONAZOL RAYMOS y una de estas drogas. Por lo tanto, la administración de estas drogas con ITRACONAZOL RAYMOS® no está recomendada.
3. Otros inhibidores del CYP3A4 pueden elevar las concentraciones plasmáticas de itraconazol. Los pacientes que deben tomar ITRACONAZOL RAYMOS concomitantemente con una de estas drogas deberán ser monitoreados estrechamente por signos o síntomas de la elevación o prolongación de los efectos farmacológicos de ITRACONAZOL RAYMOS.

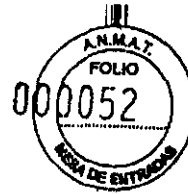
Tabla 1 - Drogas seleccionadas que son predictoras de alterar las concentraciones plasmáticas de itraconazol o tienen concentraciones plasmáticas alteradas por itraconazol!


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
co-Director Técnico


RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Ahvenleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A0S
 Planta: Cuba 2760 C1428AET
 Buenos Aires, Argentina.
 Tel. 54 11 4781-2652 Fax: 54 11 4788-2625
 laboratorios@raymos.com



1590

Concentraciones de droga en plasma elevadas por itraconazol	
Antiarrítmicos	Digoxina, dofetilida ¹ , quinidina ² , disopiramida
Anticonvulsivantes	Carbamazepina
Antimicobacterianos	Rifabulina
Antineoplásicos	Busulfán, docetaxel, vinca alcaloides
Antiparasitarios	Pímozida ²
Benzodiazepinas	Alprazolam, diazepam, midazolam, ² triazolam ²
Bloqueadores de los canales de calcio	Dihidropiridinas (incluyendo nisoldipina ²), verapamilo
Agentes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida ²
Inhibidores HMG CoA- reductasa	Atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, ² simvastatin ²
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
Hipoglucémicas orales	Hipoglucémicas orales
Inhibidores de la proteasa	Indinavir, ritonavir, saquinavir
Otros	Levocetilmeladol (levometadil), ² ergot alcaloides, ² halofantrina, alentanil, buspirona, metilperhidrolona, budesonida, dexametasona, fluticasona, trimetrexato, warfarina, clostazol, eletripton, tentanil.
Concentraciones de droga en plasma disminuidas por itraconazol	
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
Antimicobacterianos	Isoniazid, rifabulina, rifampina
Supresores/neutralizantes del ácido gástrico	Antiácidos, antagonistas de los receptores H ₂ , inhibidores de la bomba de protones.
Inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa reversible	Nevirapino
Elevación de las concentraciones plasmáticas de itraconazol	
Antibióticos macrólidos	Clarithromicina, eritromicina
Inhibidores de la proteasa	Indinavir, ritonavir

¹: en esta lista no están todas incluidas.

²: contraindicado con ITRACONAZOL RAYMOS® basados sobre estudios clínicos y/o farmacocinéticos. (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

³: por información sobre administración parenteral de midazolam, ver el párrafo referido a benzodiazepinas.

ANTIARRITMICOS: la clase IA del antiarrítmico quinidina y la clase III del antiarrítmico dofetilida son conocidas como prolongadores del intervalo QT. La coadministración de quinidina o dofetilida con ITRACONAZOL RAYMOS puede elevar las concentraciones plasmáticas de quinidina o dofetilida los cuales pueden resultar en efectos cardiovasculares serios. Por lo tanto, el uso concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y quinidina o dofetilida está contraindicado (Ver CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

La clase IA del antiarrítmico disopiramida tiene potencial para elevar el intervalo QT en niveles altos de concentración plasmática. Se debe tener especial precaución cuando ITRACONAZOL RAYMOS y disopiramida son administrados concomitantemente.

La administración concomitante de digoxina e ITRACONAZOL RAYMOS ha llevado a elevar las concentraciones plasmáticas de digoxina vía inhibición de la P-glicoproteína.

ANTICONVULSIVANTES: Las concentraciones plasmáticas reducidas de itraconazol fueron reportadas cuando ITRACONAZOL RAYMOS fue administrada concomitantemente con fenitoína. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína son todos inductores del CYP3A4. Sin embargo, las interacciones con carbamazepina y fenobarbital no se han estudiado con la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y se puede esperar de estas drogas que disminuyan las concentraciones plasmáticas de itraconazol. Además, los estudios in vivo han demostrado una elevación en las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en sujetas que las recibieron concomitantemente. No hay datos relacionados a los efectos de itraconazol sobre el metabolismo

RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo H. Aguirre
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
 Christian von Alvensleben
 Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2780 C1428AE-I

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2626

laboratorio@raymos.com



1590

de carbamazepina, debido a la similitud entre ketoconazol e itraconazol, la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS con carbamazepina puede inhibir el metabolismo de la carbamazepina.

ANTIMICOBACTERIANOS: los estudios de interacción con otras drogas han demostrado que las concentraciones plasmáticas de los agentes antimicóticos de la familia de los azoles y sus metabolitos, incluyendo a itraconazol e hidroxi-itraconazol, son significativamente reducidos cuando estos agentes fueron administrados concomitantemente con rifabutina o ritampina. Los datos in vivo sugieren que rifabutina es metabolizada en parte por CYP3A4. ITRACONAZOL RAYMOS puede inhibir el metabolismo de rifabutina. No hay datos de estudios formales disponibles para isoniazida, pero pueden ser anticipados efectos similares. Por lo tanto, la eficacia de ITRACONAZOL RAYMOS puede estar sustancialmente reducida si es administrado concomitantemente con uno de estos agentes. La coadministración no está recomendada.

ANTINEOPLÁSICOS: ITRACONAZOL RAYMOS puede inhibir el metabolismo de busulfan, docetaxel y vinca alcaloides.

ANTIARRÍTMICOS: Pimozida es conocido de prolongar el intervalo QT y es parcialmente metabolizado por CYP3A4. La coadministración de pimozida con ITRACONAZOL RAYMOS puede resultar en efectos cardiovasculares serios. Por lo tanto, la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS con pimozida está contraindicado (Ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

BENZODIAZEPINAS: la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y alprazolam, diazepam, midazolam oral o triazolam puede llevar a una elevación de las concentraciones plasmáticas de estas benzodiazepinas. La elevación de las concentraciones plasmáticas puede potenciar y prolongar los efectos hipnóticos y sedantes. La administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y de midazolam o triazolam oral está contraindicada (Ver **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Si midazolam es administrado vía parenteral, se deberá tener especial precaución y monitoreo del paciente ya que puede prolongar los efectos sedantes.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO: se ha reportado edema en pacientes que recibieron concomitantemente ITRACONAZOL RAYMOS y del bloqueador de los canales de calcio dihidropiridina. El ajuste de dosis apropiada puede ser necesario.

Los bloqueadores de los canales de calcio pueden tener un efecto inotrópico negativo el cual puede adicionarse a los de itraconazol; esta droga puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio tales como dihidropiridinas (por ej. nifedipina y felodipina) y verapamilo. Por lo tanto, se deberá tener precaución cuando son usados concomitantemente con itraconazol debido al aumento del riesgo de falla cardíaca congestiva. La administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y nisoldipina resultó en aumentos clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de nisoldipina, la cual fue manejada con una reducción de la dosis. Por lo tanto, la coadministración de nisoldipina e itraconazol concomitante está contraindicada.

SUPRESORES/NEUTRALIZADORES DEL ÁCIDO GÁSTRICO: concentraciones plasmáticas reducidas de itraconazol fueron reportadas cuando se lo administró en cápsulas concomitantemente con antagonistas de los receptores H₂. Los estudios clínicos han demostrado que la absorción de itraconazol es deteriorada cuando la producción de ácido gástrico se encuentra disminuida. Por lo tanto, ITRACONAZOL RAYMOS deberá ser administrado con una bebida cola si el paciente tiene acidez o está tomando antagonistas receptores de la H₂ u otros supresores de ácido gástrico. Los antiácidos deberán administrarse al menos con 1 hora de anticipación o 2 horas luego de la ingestión de la cápsula de ITRACONAZOL RAYMOS.

En estudio clínicos, cuando itraconazol en cápsulas fue administrado con omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones), la biodisponibilidad de la droga fue significativamente disminuida.

AGENTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL: la coadministración de ITRACONAZOL RAYMOS con cisaprida puede elevar las concentraciones plasmáticas de cisaprida lo cual puede resultar en efectos cardiovasculares serios. Por lo tanto, la coadministración de ITRACONAZOL RAYMOS con cisaprida está contraindicada. (Ver **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA: los datos farmacocinéticos en humanos sugieren que itraconazol inhibe el metabolismo de atorvastatina, cerivastatina, lovastatina y simvastatina, con lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad musculoesquelética, incluyendo rabdomiolisis. La administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS con inhibidores de la HMG-CoA reductasa,

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1420AOS
Planta: Cuba 2760 C142BAE1
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2652 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



1590

tales como lovastatin y simvastatin, está contraindicada (Ver **CONTRAINDICACIONES - PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

INMUNOSUPRESORES: La administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS® y ciclosporina o tacrolimus puede llegar a aumentar las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores. La administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y sirolimus puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sirolimus.

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS: eritromicina y claritromicina son inhibidores conocidos del CYP3A4 (Ver Tabla 1) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de itraconazol. En un estudio farmacocinético pequeño en donde se involucraron pacientes infectados con el virus VIH, claritromicina mostró concentraciones plasmáticas elevadas de itraconazol. Igualmente, luego de la administración de 1 g de eritromicina etil succinata y 200 mg de itraconazol a dosis simples, el promedio de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ de itraconazol se elevan en un 44 % (90% CI: 119-175 %) y 36 % (90% CI: 108 - 171%), respectivamente.

INHIBIDORES NO-NUCLEOSIDOS DE TRANSCRIPTASA REVERSIBLE: Nevirapina es un inductor del CYP3A4. Los estudios in vivo han demostrado que nevirapina induce al metabolismo de ketoconazol, reduciendo significativamente la biodisponibilidad de ketoconazol. No se han realizado estudios que involucren a itraconazol y nevirapina. Por lo tanto, debido a la similitud entre ketoconazol e itraconazol, la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y nevirapina no está recomendada.

En estudios clínicos, cuando 8 sujetos infectados con el virus VIH fueron tratados concomitantemente con itraconazol cápsulas 100 mg dos veces por día y los inhibidores no-nucleosidos de transcriptasa reversible como zidovudina 8 ± 0.1 mg/kg/día, la farmacocinética de zidovudina no fue afectada. Otros inhibidores no-nucleosidos de transcriptasa reversible no han sido estudiados.

AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES: hipoglucemia severa se han reportado en pacientes que recibieron concomitantemente agentes antifúngicos de la familia de los azoles y agentes hipoglucemiantes orales. Las concentraciones de glucosa en sangre deberán ser cuidadosamente monitoreadas cuando se coadministre ITRACONAZOL RAYMOS con agentes hipoglucemiantes orales.

POLIENES:

Antes del tratamiento con itraconazol, como con otras azoles, puede reducirse o inhibirse la actividad de las polienes tales como la amfotericina B. Por lo tanto, la importancia clínica del efecto de esta droga no ha sido claramente definida.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA:

La administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y algún inhibidor de la proteasa son metabolizados a través del CYP3A4, estos inhibidores pueden ser: indinavir, ritonavir y saquinavir; estos pueden elevar las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores. Adicionalmente, la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS con indinavir y ritonavir (pero no saquinavir) puede elevar las concentraciones plasmáticas de itraconazol. Se debe tener especial precaución cuando ITRACONAZOL RAYMOS es administrado conjuntamente con algún inhibidor de la proteasa.

Otras Interacciones:

- Levacetilmetadol (levametadil) es conocido por prolongar el intervalo QT y se metaboliza a través del CYP3A4. La coadministración de levacetilmetadol con ITRACONAZOL RAYMOS puede resultar en efectos cardiovasculares serios. Por lo tanto, la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y levacetilmetadol está contraindicada.
- Las concentraciones elevadas de ergot alcaloides puede causar ergotismo, por ej. riesgo de vasoespasmo potencialmente puede acarrear isquemia cerebral y/o isquemia de las extremidades. La administración concomitante de ergot alcaloides tales como dihidroergotamina, ergotamina (ergonovina), ergatamina y metilergotamina (metilergonovina) con ITRACONAZOL RAYMOS está contraindicada.
- Halofantrina tiene un posible efecto de prolongar el intervalo QT a concentraciones altas en plasma. Se debe tener especial precaución cuando se coadministra ITRACONAZOL RAYMOS con halofantrina.
- Los datos in vitro sugieren que alfentanil es metabolizado a través de CYP3A4. La administración con ITRACONAZOL RAYMOS puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alfentanil.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo V. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I

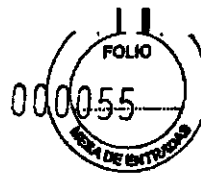
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1426AE1

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2662 Fax: 54 11 4788-2025

laboratorios@raymos.com



1590

- Los datos farmacocinéticos en humanos sugieren que la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS con bupiriona resulta en una aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de bupiriona.)
- ITRACONAZOL RAYMOS puede inhibir el metabolismo de ciertos glucocorticosteroides tales como budesonade, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona.
- Los datos in vivo sugieren que trimetrexato es extremadamente metabolizado a través del CYP3A4. Los modelos en animales han demostrado que ketoconazol inhibe el metabolismo de trimetrexato. Sin embargo no hay datos disponibles de los efectos de itraconazol sobre el metabolismo de trimetrexato, debido a las similitudes entre ketoconazol e itraconazol, la administración concomitante de ITRACONAZOL RAYMOS y trimetrexato puede inhibir el metabolismo de trimetrexato.
- ITRACONAZOL RAYMOS mejora el efecto anticoagulante de las drogas cumarínicas, tales como warfarina.
- Cilostazol y eletriptano son drogas que se metabolizan a través del CYP3A4 y deberán ser usadas con precaución cuando se coadministran con ITRACONAZOL RAYMOS.
- Las concentraciones plasmáticas de fentanil puede elevarse o prolongarse por el uso concomitante con ITRACONAZOL RAYMOS y puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal.

REACCIONES ADVERSAS

ITRACONAZOL RAYMOS puede asociarse con casos raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo falla hepática y muerte. Algunos de estos casos no han tenido enfermedad hepática preexistente ni condiciones clínicas serias. Si los signos o síntomas clínicos desarrollados son consistentes con enfermedad hepática, el tratamiento deberá discontinuarse y realizarse un testeo de la función hepática. Los riesgos y beneficios del uso de ITRACONAZOL RAYMOS deberá ser reevaluado.

Reacciones adversas en el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas

Los datos de reacciones adversas derivan de 602 pacientes tratados por enfermedad micótica sistémica a través de estudios clínicos los cuales eran inmunocomprometidos o recibieron múltiples medicamentos concomitantes. El tratamiento fue discontinuada en el 10.5 % de los pacientes debido a los efectos adversos. La duración media antes de la discontinuación de la terapia fue de 81 días (rango: 2 a 776 días). La tabla que sigue muestra las reacciones adversas reportadas por al menos el 1 % de los pacientes.

Estudios clínicos sobre infecciones micóticas sistémicas: efectos adversos que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 1 %.

SISTEMA CORPORAL/EFEECTO ADVERSO	INCIDENCIA (%) (n= 602)
GASTROINTESTINAL	
Náusea	11
Vómito	5
Diarrea	3
Dolor abdominal	2
Anorexia	1
CUERPO TOTAL	
Edema	4
Fatiga	3
Fiebre	3
Malacia	1
PIEL Y FANERAS	
Rash*	9
Prurito	3
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/PERIFÉRICO	
Dolor de cabeza	4

RAYMOS S.A.C.I.
Justo H. Aguirre
Farmacéutico
Químico Técnico

RAYMOS S.A.C.I
Christian Von Alvensleben
Abogado



RAYMOS S.A.C.I
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
 Planta: Cuba 2760 C1428AE7
 Buenos Aires, Argentina
 Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
 laboratorios@raymos.com



1590

Mareos	2
PSIQUIÁTRICOS	
Disminución de la libido	1
Somnolencia	1
CARDIOVASCULAR	
Hipertensión	3
METABÓLICO/NUTRICIONAL	
Hipocalcemia	2
SISTEMA URINARIO	
Albuminuria	1
SISTEMA HEPÁTICO Y BILIAR	
Función hepática anormal*	3
SISTEMA REPRODUCTIVO, MASCULINO	
Impotencia	1

(*): Rash puede ocurrir más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos que recibieron medicamentos inmunosupresores.

Las reacciones adversas infrecuentemente reportadas en todos los estudios incluyeron: constipación, gastritis, depresión, insomnio, tinnitus, desórdenes menstruales, insuficiencia adrenal, ginecomastia y dolor de pecho en las hombres.

Reacciones adversas reportadas en onicomicosis de las uñas de los pies:

Los pacientes en estos estudios clínicos estuvieron bajo un régimen de tratamiento a dosis de 200 mg una vez al día durante 12 semanas consecutivas. Las siguientes reacciones adversas resultan en la discontinuación del tratamiento temporal o permanente.

Estudios clínicos en onicomicosis de las uñas de los pies: efectos adversos que llevan a la discontinuación temporal o permanente del tratamiento

REACCIONES ADVERSAS	INCIDENCIA (%) Itraconazol (n= 112)
Enzimas hepáticas elevadas (mayor al doble del límite máximo de la normal)	4
Desórdenes gastrointestinales	4
Rash	3
Hipertensión	2
Hipotensión ortostática	1
Dolor de cabeza	1
Malicia	1
Mialgia	1
Vasculitis	1
Vértigo	1

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron con una incidencia mayor que o igual al 1 % (n=112): dolor de cabeza 10 %; rinitis 9%; infecciones del tracto respiratorio superior 8%; sinusitis, daño 7 %; diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, mareos, rash 14 %; cistitis, infección del tracto urinario, anomalía de la función hepática, mialgia, náuseas: 3 %; aumento del apetito; constipación, gastritis, gastroenteritis, faringitis, astenia, fiebre, dolor, temblor, herpes zoster, sueño anormal: 2 %.

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos sobre onicomicosis de las uñas de las manos:

RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo H. Aguirre
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
 Christian Von Alvensleben
 Abogado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2780 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2825

laboratorios@raymos.com



1590

Los pacientes de estos estudios clínicos estuvieron bajo un régimen de tratamiento de dos periodos de una semana cada uno a 200 mg dos veces al día, separados por un periodo de 3 semanas sin la administración de la droga.

Las siguientes reacciones adversas resultan en la discontinuación temporal o permanente del tratamiento.

Estudios clínicos sobre onicomicosis de las uñas de las manos: reacciones adversas que resultan en la discontinuación temporal o permanente del tratamiento

REACCIONES ADVERSAS	INCIDENCIA (%) Itraconazol (n= 37)
Rash/prurito	3
Hipertrigliceridemia	3

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron con una incidencia mayor a o igual al 1 % (n= 37%): dolor de cabeza 8 %; prurito, náusea, rinitis 5 %; bursitis, ansiedad, depresión, constipación, dolor abdominal, dispepsia, estomatitis ulcerativa, gingivitis, hipertrigliceridemia, sinusitis, fatiga, alopecia, dolor, daño 3%.

Las reacciones adversas que se han identificado con el uso de itraconazol son mostradas en la tabla siguiente. Debido a que estas reacciones fueron repartadas voluntariamente, en una población no mensurable, relativizando su frecuencia o estableciendo una relación casual a la exposición a itraconazol:

Desórdenes en el Sistema linfático y sanguíneo: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Desórdenes sistema inmune: anafilaxis, anafiláctico, reacciones alérgicas y anafiláctoides; trastorno sérico, edema angioneurótico.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: hipertrigliceridemia, hipocalcemia.

Desórdenes del sistema nervioso: neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, dolor de cabeza y mareos.

Desórdenes visuales: disturbios en la visión, incluyendo visión borrosa y diplopía.

Desórdenes del oído y laringe: pérdida auditiva transitoria o permanente, tinnitus.

Desórdenes cardíacos: falla cardíaca congestiva.

Desórdenes respiratorios, torácicos y de mediastino: edema pulmonar, disnea.

Desórdenes gastrointestinales: pancreatitis, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación, disgeusia.

Desórdenes hepato-biliares: hepatotoxicidad seria (incluyendo algunos casos de falla hepática aguda fatal), hepatitis, aumentos reversibles en las enzimas hepáticas.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: necrosis epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso aguda generalizada, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, alopecia, fotosensibilidad, rash, urticaria, prurito.

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia, artralgia.

Desórdenes renal y urinaria: incontinencia urinaria, polaquiuria.

Desórdenes del sistema reproductivo y de los senos: desórdenes menstruales, disfunción eréctil.

Desórdenes generales y de las condiciones del sitio de administración: edema periférico, pirexia.

SOBREDOSIFICACIÓN

El itraconazol no es removido por diálisis. En los eventos de sobredosis accidental, deberán ser empleados las medidas de soporte, incluyendo lavado gástrico con bicarbonato de sodio.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centro de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Nacional Prof. A. Posados (011) 4654-6648/658-7777.
- Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
- Hospital de Pediatría Sar María Ludovica (0221) 451-5555.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Por favor, lea esta información antes de comenzar el tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad. Esta información describe importante información de seguridad acerca de

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apodado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2776 C1428ADS
Planta: Cuba 2780 C1428AET
Buenos Aires, Argentina,
Tel. 54 11 4781-2532 Fax: 54 11 4780-2825
laboratorio@raymos.com



1590

ITRACONAZOL RAYMOS®. Esta información no reemplaza la indicación de su médico acerca de su condición clínica ni de su tratamiento.

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER DE ITRACONAZOL RAYMOS?

ITRACONAZOL RAYMOS es usado para tratar varios tipos de infecciones. Sin embargo, ITRACONAZOL RAYMOS no es para cualquier tipo de pacientes. No tome este producto si ha tenido falla cardíaca, incluyendo falla cardíaca congestiva. No tome ITRACONAZOL RAYMOS con ciertos medicamentos que llevan a problemas médicos serios o incluso con riesgo de vida.

Si usted tiene serios problemas de salud con respecto al corazón, pulmones, hígado, riñón u otras condiciones clínicas serias, consulte con su médico si es seguro comenzar el tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS.

¿QUÉ OCURRE SI TENGO UNA INFECCIÓN MICÓTICA EN LAS UÑAS?

Cualquiera puede tener una infección micótica en las uñas, pero se encuentra más frecuentemente en las adultas. Cuando algún tipo de hongo infecta la punta, dentro o en los bordes de la uña, parte de la uña se torna amarillenta o marrón. Si no es tratada, el hongo puede terminar infectando debajo de la uña o incluso, la cutícula. Si el hongo avanza, las uñas cambian de color, se vuelve fina y quebradiza, y la punta de la uña tiende a descamarse. En algunos pacientes, esto puede causar dolor y discomfort.

¿QUÉ ES ITRACONAZOL RAYMOS®?

ITRACONAZOL RAYMOS es un medicamento de prescripción bajo receta usada para varios tipos de infecciones, ya descritas en las INDICACIONES y ACCIÓN TERAPÉUTICA del prospecto. Se desconoce si ITRACONAZOL RAYMOS funciona en niños con infecciones en las uñas o si es seguro su uso en ese grupo etario.

¿QUIENES NO DEBEN TOMAR ITRACONAZOL RAYMOS®?

ITRACONAZOL RAYMOS no es para todos los pacientes. Si médico decide si ITRACONAZOL RAYMOS es correcto para el tipo de infección que usted padece. Algunos pacientes no pueden tomar este producto debido a que tienen inconvenientes clínicos o se encuentran bajo tratamiento con medicamentos incompatibles con el uso de ITRACONAZOL RAYMOS.

NUNCA DEBE TOMAR ITRACONAZOL RAYMOS®:

- Si ha tenido algún tipo de falla cardíaca, incluyendo falla cardíaca congestiva.
- Si se encuentra bajo tratamiento con algunos medicamentos tales como:
 - o Quinidina
 - o Dofetilida
 - o Cisaprida
 - o Pimoxida
 - o Levacetilmetadol
 - o Lovastatina
 - o Simvastatina
 - o Triazolam
 - o Midazolam
 - o Nisoldipina
 - o Ergol alcaloides
- Si ha tenido alguna reacción alérgica a itraconazol o a alguno de los componentes de la fórmula del producto.

¿QUÉ DEBO SABER ACERCA DE ITRACONAZOL RAYMOS® Y EMBARAZO O LACTANCIA?

Nunca tome ITRACONAZOL RAYMOS si tiene alguna infección micótica, oún en las uñas de los pies o las manos si se encuentra embarazada o planea estarlo, o luego de 2 meses de haber finalizado el tratamiento.

Si está en edad fértil, deberá usar un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS y luego de 2 meses de finalizado el tratamiento. Consulte con su médico acerca de los métodos anticonceptivos disponibles para ser utilizados.

Si se encuentra amamantando, consulte a su médico antes de comenzar con la ingesta de este producto o de cualquier otro.

¿CÓMO DEBO TOMAR ITRACONAZOL RAYMOS®?

Siempre tome ITRACONAZOL RAYMOS® durante o inmediatamente después de alguna comida.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Abogado



RAYMOS S.A.C.I.
 Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
 Planta: Cuba 2760 C1428AET
 Buenos Aires, Argentina.
 Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
 laboratorios@raymos.com



1590

El médico le indicará cuál es la dosis que usted necesita y el tiempo de duración del tratamiento. No deje de tomar ninguna de las dosis recomendadas por su médico tratante. Asegúrese de finalizar exactamente con la cantidad de ITRACONAZOL RAYMOS indicada por su médico.

Si usted tiene problemas hepáticos, su médico le indicará pruebas de sangre para chequear su condición clínica. Si no tiene este tipo de problemas, es probable que le indiquen estas pruebas debido a que los pacientes bajo tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS pueden desarrollar problemas hepáticos.

Si olvida tomar alguna de las dosis de ITRACONAZOL RAYMOS, consulte a su médico qué hacer con la dosis omitida.

¿CUÁLES SON LAS POSIBLES REACCIONES ADVERSAS CON ITRACONAZOL RAYMOS?

Las más frecuentes son: rash cutáneo, resultados de las pruebas de triglicéridos elevados, resultados de las pruebas de laboratorio en hígado elevados y problemas en el sistema digestivo (tales como náuseas, diarrea e hinchazón).

Interrumpa el uso de ITRACONAZOL RAYMOS si experimenta reacciones alérgicas severas. Si tiene síntomas de alguna reacción alérgica que pueden incluir: rash cutáneo, picazón, ampollas, respiración entrecortada o dificultad para respirar, edema en la cara. Muy raramente, una sobreesensibilidad a la luz solar, sensación de temblor en las extremidades o desórdenes severos en la piel.

Interrumpa el uso de ITRACONAZOL RAYMOS si comienza a sentirse inusualmente cansado, pierde el apetito o desarrolla náuseas, dolor abdominal o vómitos. Si su piel se pone de color amarillento o también el blanco del ojo, o si su orina es de color marrón o deposición fecales de color blanco. En casos raros, los pacientes bajo tratamiento con ITRACONAZOL RAYMOS pueden desarrollar problemas hepáticos.

Interrumpa el uso de ITRACONAZOL RAYMOS y llame a su médico de inmediato si experimenta síntomas de pérdida de la audición. En muy raros casos, los pacientes que toman ITRACONAZOL RAYMOS han reportado este síntoma en forma transitoria o permanente.

Llame a su médico inmediatamente si desarrolla hormigueo o entumecimiento de sus extremidades (manos o pies), si su visión es borrosa o experimenta visión doble, si escucha sonidos en sus oídos o si pierde el control de su orina o tiene mucha frecuencia al orinar.

¿QUÉ DEBO HACER SI TOMO UNA SOBREDOSIS DE ITRACONAZOL RAYMOS?

Si piensa que tomó mucha cantidad de ITRACONAZOL RAYMOS (cantidad de cápsulas), llame a su médico o concurra al hospital o Centro Toxicológico más cercano.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 2, 7, 14, 21, 28, 30, 56 y 60 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE NO MENOR A 30° C.


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

Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**  Cuidamos lo que la naturaleza hizo

Cuba 2760 - C1428AET - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
 Director Técnico: Carlos A. González - Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:/...../.....


RAYMOS S.A.C.I.
 Gustavo H. Aguirre
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico


RAYMOS S.A.C.I.
 Christian von Alvensleben
 Apéndice



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AOS
Planta: Caba 2780 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4786-2825
laboratorios@raymos.com



1590

9. Proyecto de rótulos


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico


RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Plantas: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorio@raymos.com



1590

PROYECTO DE ROTULO

ITRACONAZOL RAYMOS ITRACONAZOL 200 mg

Cápsulas

Venta baja receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de ITRACONAZOL RAYMOS contiene:
Itraconazol (pellets) 200 mg.
Excipientes: Talca, Dióxido de silicio coloidal c.s.

CONTENIDO: envases conteniendo 2 cápsulas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecta adjunto.

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE NO MENOR A 30° C.

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


Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**



Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Carlos A. González -Farmacéutico.

Nota: rótulos con idénticas leyendas se realizarán para los envases conteniendo 7, 14, 21, 28, 30, 56 y 60 cápsulas.


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico


RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AEI
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



590

10. métodos de elaboración de cada forma farmacéutica, incluyendo envasamiento.


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Co-Director Técnico


RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-017225-12-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1590, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ITRACONAZOL RAYMOS

Nombre/s genérico/s: ITRACONAZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: ITRACONAZOL RAYMOS.

Clasificación ATC: J02AC.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A. N. M. A. T.

SIGUIENTES INFECCIONES FUNGICAS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS O NO: BLASTOMICOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR HISTOPLASMOSIS, INCLUYENDO ENFERMEDAD CAVITARIA PULMONAR CRONICA Y DISEMINADA. HISTOPLASMOSIS NO MENÍNGEA. ASPERGILOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR EN PACIENTES CON INTOLERANCIA O SON REFRACTARIOS A LA TERAPIA CON ANFOTERICINA B. LOS ESPECIMENES PARA LOS CULTIVOS FUNGICOS Y OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO RELEVANTES (MUCOSAS HISTOPATOLOGIA SEROLOGIA) DEBERAN OBTENERSE ANTES DEL TRATAMIENTO PARA AISLARLOS E IDENTIFICAR LA CLASE DE ORGANISMOS CAUSANTES. EL TRATAMIENTO PUEDE COMENZARSE ANTES DE LA OBTENCION DE LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO, LUEGO, AL TENER LOS RESULTADOS, LA TERAPIA ANTI INFECCIOSA PUEDE AJUSTARSE DE ACUERDO A ELLOS. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES FUNGICAS EN PACIENTES NO INMUNOCOMPROMETIDOS: ONICOMICOSIS DE LAS UÑAS DE LOS PIES, CON O SIN ESTAR INVOLUCRADAS LAS UÑAS DE LA MANOS, DEBIDO A DERMATOPHYTES (TINEA UNGUIUM). ONICOMICOSIS DE LAS UÑAS DE LAS MANOS DEBIDO A DERMATOPHYTES (TINEA UNGUIUM). ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO SE DEBERA CONOCER EL TIPO DE ESPECIMEN EN LA UÑA (CULTIVO FUNGICO Y/O BIOPSIA DE LA UÑA) PARA CONFIRMAR EL DIAGNOSTICO DE ONICOMICOSIS. ADEMAS DE LAS INDICACIONES ANTERIORMENTE DESCRIPTAS ESTA INDICADO PARA INFECCIONES FUNGICAS



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

TALES COMO DERMATOMICOSIS, PITIRIASIS VERSICOLOR, CANDIDIASIS VULVOVAGINALES.

Concentración/es: 200 mg DE ITRACONAZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ITRACONAZOL 200 mg.

Excipientes: TALCO 6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg, COPOLIMERO DE METACRILATO AMONICO 17 mg, METILHIDROXIETILCELULOSA 149 mg, POLIETILENGLICOL 20000 17 mg, ESFERAS DE AZUCAR 189 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 2, 7, 14, 21, 26, 30, 56 Y 60 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 2, 7, 14, 21, 26, 30, 56 Y 60 CÁPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C. el Certificado N° **57047**,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **12 MAR 2013** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1590**

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

M