



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

DISPOSICIÓN N°

2282

BUENOS AIRES, 19 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016763-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SPORANOX / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, ITRACONAZOL 100 mg, autorizado por el 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 167 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Rp.
f.



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

DISPOSICIÓN N°

2282

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 27 a 98, desglosando de fojas 27 a 50, para la Especialidad Medicinal denominada SPORANOX / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, ITRACONAZOL 100 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA 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; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-016763-14-6

DISPOSICIÓN N°

2282

nc

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp

2282



SPORANOX® Cápsulas

ITRACONAZOL 100 MG

19 MAR 2015

Venta bajo receta

Industria Brasileira

FORMULA:

Cada cápsula contiene: Itraconazol 100 mg. Excipientes: Microesferas de azúcar, Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol; c.s.p.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:**Propiedades Farmacodinámicas:**

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

Código ATC: J02A C02

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

Los estudios *in vitro* demostraron que el itraconazol inhibe el crecimiento de un amplio rango de hongos que son patógenos para los humanos en concentraciones habitualmente de $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. Estos incluyen:

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

Candida krusei, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* son en general las especies menos susceptibles de *Candida*, con algunos casos aislados que muestran una resistencia inequívoca al itraconazol *in vitro*.

Los principales tipos de hongos que no se inhiben con el itraconazol son *Zygomycetes* (p.ej., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. y *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp.

La resistencia al azol parece desarrollarse lentamente y con frecuencia es el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que se describieron son una sobreexpresión de ERG11, que codifica la enzima objetivo 14 α -demetilasa, mutaciones puntuales en ERG11 que llevan a una afinidad objetivo disminuida y/o a una sobreexpresión que resulta en una efluencia aumentada. La resistencia cruzada entre los

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11/14

TF



miembros de la clase azol se observó en el plazo de *Candida* spp., aunque la resistencia de un miembro de la clase no necesariamente otorga resistencia a los otros azoles. Se informó sobre cepas itraconazol-resistentes de *Aspergillus fumigatus*.

Estudios *in vitro* han demostrado que Itraconazol altera la síntesis de ergosterol en la célula micótica. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo. La alteración de su síntesis da como resultado final un efecto antimicótico.

Relación farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD): No se comprende aún la relación PK/PD para itraconazol, y para los triazoles en general.

Propiedades Farmacocinéticas:

Características farmacocinéticas generales

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol dentro de las 2 a 5 horas después de la administración oral. La vida media terminal de Itraconazol por lo general varía de 16 a 28 horas después de una dosis única y aumenta a 34 a 42 horas con dosis repetidas. La farmacocinética de Itraconazol se caracteriza por su no linealidad, y, consecuentemente, muestra acumulación en plasma después de la administración de dosis múltiples. Se alcanzan concentraciones estables dentro de aproximadamente 15 días, con valores de C_{max} de 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1,1 $\mu\text{g/ml}$ y 2,0 $\mu\text{g/ml}$ después de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg dos veces al día, respectivamente. Una vez que se detiene el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de Itraconazol descienden hasta una concentración casi indetectable dentro de los 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. La depuración plasmática total promedio del Itraconazol después de una de la administración intravenosa es 278 ml/min. La depuración de Itraconazol disminuye en dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable.

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta observada de Itraconazol es aproximadamente del 55%. La biodisponibilidad oral de Itraconazol es máxima cuando las cápsulas se administran inmediatamente después de una comida principal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de una dosis oral de cápsula.

La absorción de cápsulas de itraconazol es reducida en sujetos con acidez gástrica reducida, tal como sujetos que están tomando medicina conocidas como supresores de secreción ácida gástrica (por ejemplo, antagonistas del receptor- H_2 , inhibidores de bomba de protón) o sujetos con aclorhidria causada por ciertas enfermedades (ver *Precauciones y Advertencias de uso*, e *Interacciones*). La absorción de itraconazol bajo condiciones de ayuno en estos sujetos se incrementa cuando las cápsulas de SPORANOX[®] se administran con una bebida ácida (tal como una cola no de dieta).

Andrés Violante
Co-Director Técnico
Aprobada
Mat. N.º 11474

FP



Cuando las cápsulas de SPORANOX[®] se administraron como una sola dosis de 200-~~mg~~ bajo condiciones de ayuno con una cola no dietética después de un tratamiento previo con ranitidina, un antagonista del receptor-H₂, la absorción de itraconazol fue comparable con aquella observada cuando las cápsulas de SPORANOX[®] se administraron solas. (Ver *Interacciones*.)

La exposición al Itraconazol es inferior con la formulación de cápsula que con la solución oral cuando la misma dosis del fármaco se administra. (Ver *Precauciones y Advertencias de uso*.)

Distribución

La mayoría del Itraconazol plasmático se une a las proteínas (99,8%), siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad para los lípidos. Sólo el 0,2% del Itraconazol plasmático está presente como droga libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el organismo (> 700L), sugiriendo su distribución extensiva en los tejidos. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, huesos, estómago, bazo y músculos demostraron ser dos a tres veces más altas que las correspondientes concentraciones plasmáticas, y la captación en los tejidos queratinosos, piel en particular, hasta cuatro veces superior. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho menores que en plasma, pero la eficacia ha sido demostrada contra infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

Itraconazol se metaboliza extensivamente por el hígado en un gran número de metabolitos. Estudios *in vitro* han demostrado que CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo de itraconazol. El metabolito principal es hidroxiiitraconazol, que tiene actividad antifúngica *in vitro* comparable a la del Itraconazol. Las concentraciones plasmáticas de este hidroximetabolito son aproximadamente el doble de las de Itraconazol.

Excreción

Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos aproximadamente en un 35% en la orina dentro de la semana y aproximadamente en un 54% en las heces de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el conteo del metabolito activo de hidroxiiitraconazol representa menos del 1% de una dosis intravenosa. Con base en una dosis oral marcada radiactivamente, la excreción fecal de la droga sin cambios varía entre el 3 y el 18% de la dosis.

Como la redistribución de Itraconazol de los tejidos queratinosos parece ser insignificante, la eliminación de Itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. Al revés que en el plasma, la concentración en la piel persiste de 2 a 4 semanas después de la discontinuación de un tratamiento de 4 semanas y en la

ff

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
MAT. NAC. N.º 11414

queratina de la uña - donde se puede detectar Itraconazol tan rápido como en 1 semana después del inicio del tratamiento - durante al menos seis meses después de finalizar un período de tratamiento de 3 meses.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Hepática:

Itraconazol es metabolizado predominantemente en el hígado. Una única dosis oral (cápsula de 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 por duplicado comparado con la de las personas sin insuficiencia hepática (37 ± 17 vs. 16 ± 5 horas, respectivamente). Sin embargo, 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:

Existe limitada información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Un estudio farmacocinético que utilice una dosis única de 200-mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50-mg) fue conducido en tres grupos de pacientes con deterioro renal (uremia: $n=7$; hemodiálisis: $n=7$; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: $N=5$). En sujetos urémicos con una depuración de creatinina promedio de 13 ml/min. x 1.73 m^2 , la exposición, con base en AUC, fue ligeramente reducida comparada con los parámetros de población normal. Este estudio no demuestra ningún efecto importante de hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua en la farmacocinética del itraconazol (T_{max} , C_{max} , y AUC_{0-8h}). La concentración de plasma-contra-perfiles de tiempo mostró una amplia variación interindividual en los tres grupos.

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

Los datos no están disponibles para pacientes con insuficiencia renal durante el uso de itraconazol a largo plazo. La diálisis no tiene efecto en la vida media o en la depuración de itraconazol o hidroxí-itraconazol. (Ver también *Posología y Modo de Administración y Precauciones y Advertencias de uso*).

Andrea Vigilante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 11414

AP



Pediatría

Datos limitados sobre farmacocinética están disponibles sobre el uso de itraconazol en población pediátrica. Se realizaron estudios clínicos de farmacocinética en niños y adolescentes de edades entre 5 meses y 17 años con el uso de itraconazol cápsulas, solución oral o formulación intravenosa. Las dosis individuales con la formulación en cápsula y solución oral varió de 1.5 a 12.5 mg/kg/día, prescritas como administración una vez al día o dos veces al día. La formulación intravenosa fue suministrada ya sea como una infusión de 2.5 mg/kg, o una infusión de 2.5 mg/kg administrada una vez al día o dos veces al día. Para la misma dosis diaria, dos dosis al día comparadas con una dosis única al día produjo un pico y a través de concentraciones comparables a una dosis única diaria para adulto. No se observó ninguna dependencia de edad importante para itraconazol AUC y depuración corporal total, mientras que se observaron débiles asociaciones entre la edad y el volumen de distribución de itraconazol, C_{max} y el índice de eliminación terminal. Parece que la depuración aparente de Itraconazol y el volumen de distribución están relacionados con el peso.

ACCION TERAPEUTICA: Antimicótico oral de amplio espectro.

INDICACIONES:

SPORANOX[®] cápsulas se indica en el tratamiento de las siguientes patologías:

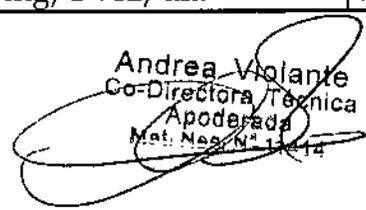
- Ginecología: Candidiasis vulvovaginal;
- Dermatología / Oftalmología; Pitiriasis versicolor, dermatomicosis, queratitis micótica y candidiasis oral.
- Onicomycosis, causadas por dermatofitos y/o levaduras;
- Micosis sistémicas: Aspergilosis y candidiasis sistémica, criptococosis (incluyendo meningitis criptococócica), histoplasmosis, esporotricosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis, y otras micosis sistémicas o tropicales de rara aparición.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Para una óptima absorción, es esencial administrar SPORANOX[®] cápsulas inmediatamente después de una comida principal.

Las cápsulas deben ser tragadas enteras.

INDICACION	DOSIS	DURACION
Ginecología	200 mg/2 veces/día	1 día
* Candidiasis Vulvovaginal	ó 200 mg/1 vez/día	3 días
Dermatología		
Pitiriasis Versicolor	200 mg/día	7 días
* Dermatomicosis	200 mg/1 vez/día	7 días
	ó 100 mg/1 vez/día	ó 15 días


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Neg. N° 12414

FP



Áreas altamente queratinizadas como Tinea pedis plantar y Tinea manus palmar requieren una dosis de 200 mg dos veces por día durante 7 días, ó una dosis de 100 mg diarios durante 30 días.

INDICACION	DOSIS	DURACION
* Candidiasis Oral	100 mg/1 vez/día	15 días

En algunos pacientes inmunocomprometidos, por ej. neutropénicos, pacientes con SIDA o pacientes con trasplante de órganos, la biodisponibilidad oral de Itraconazol puede disminuir. Por lo tanto, puede ser necesario duplicar la dosis.

INDICACION	DOSIS	DURACION
* Queratitis micótica	200 mg/1 vez/día	21 días

* Onicomiasis:

- tratamiento de pulsos (ver tabla):

Un tratamiento de pulsos consiste en la administración de 2 cápsulas 2 veces por día (200 mg/2 veces/día) durante 1 semana. Se recomiendan dos tratamientos de pulso para infecciones en uñas de los dedos de las manos, y tres tratamientos de pulso para infecciones en uñas de los dedos de los pies. Los tratamientos de pulso se separan siempre por intervalos libres de 3 semanas. La respuesta clínica será evidente mientras la uña vuelve a crecer, aún después de la finalización del tratamiento.

Ubicación de la onicomiasis	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8	Sem. 9
Uñas de pie con o sin compromiso de las uñas de las manos	Pulso 1	Semanas Libres de toma de SPORA NOX®			Pulso 2	Semanas libres de toma de SPORA NOX®			Pulso 3
Uñas de las manos exclusivamente	Pulso 1	Semanas Libres de toma de SPORA NOX®			Pulso 2				

o - tratamiento continuo:

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

La eliminación de Itraconazol de la piel y de las uñas es más lenta que en plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de la

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostrada
Mat. N.º 11474

FP



interrupción del tratamiento para infecciones de piel y 6 a 9 meses después de interrupción del tratamiento para infecciones de uñas.

INDICACION	DOSIS	DURACION MEDIA ¹	COMENTARIOS
Aspergilosis	200 mg/1 vez/día	2 - 5 meses	Aumentar la dosis a 200 mg/2/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100-200 mg/día	3 semanas - 7 meses	
Criptococosis no meníngea	200 mg/1 vez/día	2 meses - 1 año	Tratamiento de mantenimiento: (casos meníngeos) 200mg/1 vez/día
Meningitis criptococócica	200 mg/2 veces/día		
Histoplasmosis	200 mg/día 200 mg/2 veces/día	8 meses	
Esporotricosis	100 mg/1 vez/día	3 meses	
Paracoccidioidomicosis	100 mg/1 vez/día	6 meses	
Cromomicosis	100-200 mg/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg/1 vez/día 200 mg/2 veces/día	6 meses	

¹ La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica.

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX[®] cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. El uso de SPORANOX[®] cápsulas en pacientes pediátricos no es recomendable a menos que se determine que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. Ver *Precauciones y Advertencias de uso*.

Personas Mayores

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX[®] cápsulas en personas mayores son limitados. Es recomendable administrar SPORANOX[®] cápsulas en estos pacientes únicamente si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoquerada
Mat. N.º: N.º 14474

fp

tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución en funciones hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico. Ver *Precauciones y Advertencias de uso*.

Uso en pacientes con Insuficiencia Hepática:

Existe limitada información disponible en el uso de Itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes.

Uso en pacientes con Insuficiencia Renal:

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

CONTRAINDICACIONES:

SPORANOX® cápsulas se contraindica en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a sus excipientes.

SPORANOX® cápsulas no debe ser usado durante el embarazo (excepto en aquellos casos en que peligre la vida) ver Embarazo, lactancia y Fertilidad. Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deberían tomar adecuadas medidas anticonceptivas mientras se encuentren tratadas con SPORANOX® cápsulas hasta el ciclo menstrual que siga después de finalizado el tratamiento con SPORANOX®.

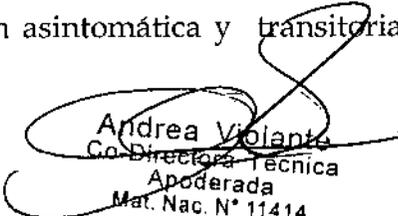
Las cápsulas SPORANOX no deben ser administradas a pacientes con evidencia de disfunción ventricular tal como insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) o historia de CHF salvo para el tratamiento de las infecciones con riesgo de vida u otras infecciones serias. (Ver Advertencias y precauciones para su uso.)

La administración concomitante de una cantidad de sustratos CYP3A4 está contraindicada con cápsulas de SPORANOX. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causado por la administración concomitante con itraconazol, puede incrementar o prolongar tanto los efectos de terapéuticos como los efectos adversos a tal grado que se puede presentar una situación seria. Por ejemplo, el aumento en las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede ocasionar una prolongación QT y taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de taquicardia ventricular polimorfa ("torsade de pointes"), una arritmia potencialmente fatal. Se enlistan ejemplos específicos en *Interacciones*.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE USO:

Efectos cardíacos:

En un estudio en voluntarios sanos con SPORANOX® administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

AP



eyección del ventrículo izquierdo, la misma desapareció antes de la siguiente infusión. Aún no se conoce la significancia clínica de estos hallazgos respecto a las formulaciones orales.

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y SPORANOX® ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. Se reportó insuficiencia cardíaca con más frecuencia en informes espontáneos con una dosis diaria total de 400 mg en comparación con las dosis diarias totales más reducidas, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol. SPORANOX® no debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen 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 debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Potencial de interacción: La administración concomitante de fármacos específicos con itraconazol puede ocasionar cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco co-administrado, efectos que ponen en riesgo la vida y/o muerte súbita. Los fármacos contraindicados o cuyo uso no es recomendado o se recomienda el uso con precaución al combinarlo con itraconazol, están enlistados en *Interacción con otras medicaciones y otras formas de interacción*.

Acidez gástrica disminuída: La absorción de Itraconazol de SPORANOX® cápsulas se ve afectada cuando la acidez gástrica disminuye. En pacientes con acidez gástrica reducida, ya sea por la enfermedad (por ejemplo, pacientes con aclorhidria) o por tratamiento concomitante (por ejemplo, pacientes que toman fármacos para reducir la acidez gástrica), es aconsejable administrar cápsulas de SPORANOX con una bebida ácida (tales como cola no de dieta). La actividad antimicótica debe ser monitoreada y la dosis de itraconazol se debe incrementar como se considere necesario. Ver *Interacciones*

Andrea Violante
Co-Dirigida Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11114

ff



- *Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del itraconazol y Propiedades Farmacocinéticas - Absorción.*

Uso en Pediatría: Dado que la información clínica respecto al uso de SPORANOX[®] cápsulas en pacientes pediátricos es limitada, no es recomendable el uso de SPORANOX[®] cápsulas en estos pacientes a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.

Personas Mayores: Los datos clínicos sobre el uso de las cápsulas de SPORANOX[®] en personas mayores son limitados. Es recomendable administrar cápsulas de SPORANOX[®] en estos pacientes únicamente si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe tomar en consideración, indicando la mayor frecuencia de disminución en funciones hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Efectos hepáticos:

Durante el uso de SPORANOX, han ocurrido casos muy raros de hepatotoxicidad severa, incluidos 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 primera semana. El monitoreo de la función hepática debería ser considerado en los pacientes que reciben SPORANOX.

Los pacientes deberían ser instruidos para reportar a su médico rápidamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de hepatitis, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debería ser interrumpido inmediatamente y se debería evaluar la función hepática.

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

En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento con SPORANOX[®] es fuertemente desalentado a menos que haya una situación seria de riesgo mortal en donde el beneficio esperado excede al riesgo. Se recomienda que el monitoreo de la función hepática se realice en pacientes con alteraciones de la función hepática pre-existentes o aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apodada
Mat. N. N. 1147

2282



otros medicamentos. (Ver Propiedades farmacocinéticas, Poblaciones especiales e Insuficiencia hepática).

Insuficiencia Renal:

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

Pacientes inmunocomprometidos: En algunos pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes neutropénicos, con SIDA o trasplante de órganos), la biodisponibilidad oral de SPORANOX puede disminuir.

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas con riesgo de vida inmediato: Debido a las propiedades farmacocinéticas, las cápsulas SPORANOX no se recomiendan para el inicio del tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas con riesgo de vida inmediato.

Pacientes con SIDA: En los pacientes con SIDA que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica tal como esporotricosis, blastomycosis, histoplasmosis o criptococosis (meníngea y no meníngea) y que se consideran en riesgo de recidiva, el médico tratante debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Fibrosis quística: En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en las concentraciones terapéuticas de itraconazol con la administración en estado estable de itraconazol solución oral, con 2.5 mg/kg bid. Las concentraciones en estado estable >250 ng/ml se alcanzaron en casi 50% de los sujetos mayores de 16 años de edad, pero en ninguno de los menores de 16 años de edad. Si un paciente no responde a SPORANOX cápsulas, debe considerarse el cambio a un tratamiento alternativo.

Hipersensibilidad cruzada: Existe limitada información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. Se debe tener precaución al prescribir las cápsulas SPORANOX a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Neuropatía: Si ocurre una neuropatía que pueda ser atribuible a las cápsulas SPORANOX, se debe discontinuar el tratamiento.

Pérdida de la audición: Se ha informado pérdida de la audición transitoria o permanente en pacientes que recibieron tratamiento con Itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración concurrente de quinidina que está contraindicada (ver Contraindicaciones e Interacción con otras medicaciones y otras formas de interacción, Fármacos que pueden presentar un aumento de concentraciones

FP

Andrea Vigilante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 11114



plasmáticas por itraconazol). La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

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

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

INTERACCION CON OTRAS MEDICACIONES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta vía metabólica o que modifican la actividad CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética del itraconazol. Del mismo modo, el itraconazol puede modificar la farmacocinética de otras sustancias que comparten esta vía metabólica. Itraconazol es un poderoso inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor de la P-glicoproteína. Cuando se administren medicamentos concomitantes, se recomienda consultar la etiqueta correspondiente para ver la información sobre la ruta de metabolismo y la posible necesidad de ajustar las dosis.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del itraconazol

Los fármacos que reducen la acidez gástrica (por ejemplo medicamentos que neutralizan la acidez tales como hidróxido de aluminio, o supresores de secreción ácida tales como antagonistas de receptor-H₂ e inhibidores de bomba de protones) reducen la absorción de itraconazol de las cápsulas de itraconazol. Es recomendable que estos fármacos se utilicen con precaución cuando sean administrados de forma concomitante con el itraconazol en cápsulas:

Se recomienda que el itraconazol sea administrado con bebidas ácidas (tales como cola no dietéticas) después de un tratamiento concomitante con fármacos que reducen la acidez gástrica.

Se recomienda que los medicamentos neutralizadores de ácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio) se administren por lo menos 1 hora antes o 2 horas después del consumo de cápsulas de SPORANOX®.

Después de la administración concomitante, se recomienda que la actividad antimicótica sea monitoreada y la dosis de itraconazol sea incrementada como se considere necesario.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 12412

fp

La administración concomitante de itraconazol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxi-itraconazol a tal grado que la eficacia puede ser reducida. Los ejemplos incluyen:

Antibacterianos: isoniazida, rifabutina (ver también la sección *Fármacos que pueden aumentar su concentración plasmática por el itraconazol*), rifampicina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, (ver también la sección *Fármacos que pueden aumentar su concentración plasmática por el itraconazol*), fenobarbital, fenitoína.

Antivirales: efavirenz, nevirapina.

Por eso, no es recomendable la administración de potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 con itraconazol. Se recomienda evitar el uso de estos fármacos desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el riesgo de reducción potencial de la eficacia del itraconazol. Después de la administración concomitante, se recomienda que la actividad antimicótica sea monitoreada y la dosis de itraconazol sea incrementada como se considere necesario.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del itraconazol

Potentes inhibidores del CYP3A4 pueden incrementar la biodisponibilidad del itraconazol. Los ejemplos incluyen:

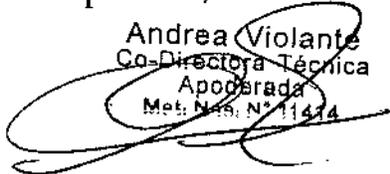
Antibacterianos: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina,

Antivirales: darunavir con refuerzo de ritonavir, fosamprenavir con refuerzo de ritonavir, indinavir (ver también la sección *Fármacos que pueden aumentar su concentración plasmática por el itraconazol*), ritonavir (ver también la sección *Fármacos que pueden aumentar su concentración plasmática por el itraconazol*) y telaprevir.

Se recomienda que estos fármacos sean utilizados con precaución cuando son administrados de forma concomitante con itraconazol en cápsulas. Se recomienda que los pacientes que deben tomar itraconazol de forma concomitante con potentes inhibidores de CYP3A4 sean monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de efectos farmacológicos mayores o prolongados del itraconazol, para que la dosis de itraconazol sea disminuida como se considere necesario. Cuando corresponda, se recomienda que se realice la medición de las concentraciones plasmáticas del itraconazol.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas por itraconazol

Itraconazol y su metabolito principal, hidroxi-itraconazol, pueden inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP3A4 y pueden inhibir el transporte del fármaco por la P-glicoproteína, que puede resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y/o su metabolito(s) activo cuando estos sean administrados con itraconazol. Estas elevadas concentraciones plasmáticas se pueden incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos de estos fármacos. Los fármacos metabolizados por CYP3A4 conocidos por prolongar el intervalo QT pueden estar contraindicados con el itraconazol, debido a que la combinación puede ocasionar taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de taquicardia ventricular polimorfa o "torsade de pointes", una arritmia potencialmente


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º. N.º 11474

fatal. Una vez que se ha suspendido el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en sujetos que están recibiendo inhibidores de CYP3A4, la disminución en las concentraciones plasmáticas pueden ser aún más graduales. Esto es particularmente importante cuando se está iniciando el tratamiento con fármacos cuyo metabolismo es afectado por el itraconazol.

Los fármacos en interacción se clasifican de la siguiente manera:

- 'Contraindicado': Bajo ninguna circunstancia se debe administrar el fármaco de forma concomitante con itraconazol, y hasta dos semanas después de terminar o suspender el tratamiento con itraconazol.
- 'No recomendado': Se recomienda evitar el uso del fármaco durante y hasta dos semanas después de haber terminado o suspendido el tratamiento con itraconazol, a menos que los beneficios superen el potencial aumento de riesgos de efectos secundarios. Si la administración concomitante no puede evitarse, se recomienda realizar el monitoreo clínico de signos o síntomas del aumento o duración de efectos o efectos secundarios del fármaco en interacción, y que su dosificación sea reducida o suspendida como se considere necesario. Cuando sea adecuado, se recomienda realizar la medición de las concentraciones plasmáticas.
- 'Uso con precaución': Se recomienda realizar el monitoreo minucioso cuando el fármaco sea administrado de forma concomitante con itraconazol. Después de la administración concomitante, se recomienda que los pacientes sean monitoreados estrechamente para encontrar signos o síntomas del incremento o duración de efectos o efectos secundarios del fármaco en interacción, y su dosificación deben ser reducida como se considere necesario. Cuando sea adecuado, se recomienda realizar la medición de las concentraciones plasmáticas.

Ejemplos de fármacos que pueden haber incrementado sus concentraciones plasmáticas por itraconazol por clase de fármaco con indicación relacionada con la administración concomitante con itraconazol:

Clase de Fármaco	Contraindicado	No Recomendado	Uso con Precaución
Alfa-bloqueadores		tamsulosina	
Analgésicos	levacetilmetadol (levometadil), metadona	fentanilo	alfentanil, buprenorfina IV y sublingual, oxicodona, sufentanilo
Antiarrítmicos	disopiramida, dofetilida, dronedarona,		digoxina

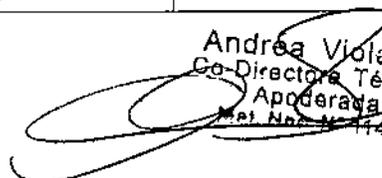
fp

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Prof. Núm. 11414



Clase de Fármaco	Contraindicado	No Recomendado	Uso con Precaución
	quinidina		
Antibacterianos	telitromicina, en sujetos con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática severa	rifabutina ^a	telitromicina
Fármacos Anticoagulantes y Antiplaquetarios		apixaban, rivaroxaban	cumarinas, cilostazol, dabigatran
Anticonvulsivos		carbamazepina ^a	
Antidiabéticos			repaglinida, saxagliptina
Antihelmínticos y Antiprotozoarios	Halofantrina		praziquantel
Antihistamínicos	astemizol, mizolastina, terfenadina		bilastina, ebastina
Fármacos antimigraña	Alcaloides tipo ergo, tales como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)		eletriptan
Antineoplásicos	irinotecan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabectedin	bortezomib, busulfan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilona, lapatinib, ponatanib, trimetrexato, alcaloides tipo vinca
Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos	lurasidona, midazolam oral, pimozida, sertindola,		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona,

FP

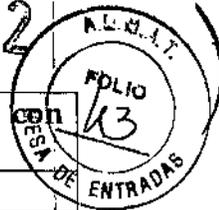

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Matr. No. 44414



Clase de Fármaco	Contraindicado	No Recomendado	Uso con Precaución
	triazolam		haloperidol, midazolam IV, perospirona, quetiapina, ramelteon, risperidona
Antivirales		simeprevir	maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Beta-bloqueadores			nadolol
Bloqueadores del canal de calcio	bepidil, felodipina, lercanidipina, nisoldipina		otras dihidropiridinas, verapamil
Fármacos cardiovasculares, Varios	ivabradina, ranolazina	aliskiren, sildenafil, para el tratamiento de hipertensión pulmonar	bosetan, riociguat
Diuréticos	Eplerenona		
Fármacos gastrointestinales	Cisaprida, domperidona		aprepitant
Inmunosupresores		everolimus	budesonida, ciclesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolone, rapamicina (también conocida como sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
Fármacos reguladores de lípidos	lovastatina, simvastatina		atorvastatina
Fármacos respiratorios		salmeterol	
Antidepresivos SSRIs, Tricíclicos y			Reboxetina

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mar. Mar. N. 11.11.14

ff



Clase de Fármaco	Contraindicado	No Recomendado	Uso Precaución
relacionados			
Fármacos urológicos	fesoterodina, en sujetos con insuficiencia renal moderada a severa, o insuficiencia hepática moderada a severa. solifenacina, en sujetos con insuficiencia renal severa, o insuficiencia hepática moderada a severa.	darifenacina, vardenafil	fesoterodina, imidafenacina, oxibutinina, sildenafil, para el tratamiento de disfunción eréctil. solifenacina, tadalafil, tolterodina
Otros	colchicina, En sujetos con insuficiencia renal o hepática	colchicina, conivaptan, tolvaptan	alitretinoína (formulation oral); cinacalcet, mozavaptan,

^aVer también bajo *Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol*

^bVer también bajo *Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de itraconazol*

Fármacos que pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas por itraconazol

La administración concomitante de itraconazol con el AINE meloxicam puede disminuir las concentraciones plasmáticas del meloxicam. Se recomienda que el meloxicam sea utilizado con precaución cuando sea administrados de forma concomitante con itraconazol, sus efectos o efectos secundarios pueden ser monitoreados. Se recomienda que la dosificación de meloxicam, si se administra de forma concomitante con itraconazol, sea adaptada si es necesario.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aporada
Mat. N.º 1474

ff

223



El itraconazol demostró toxicidad en la reproducción en estudios con animales. 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, cardiovascular y oftálmico como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX. Los datos epidemiológicos sobre la exposición a SPORANOX durante el primer trimestre de embarazo - principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la placenta.

Mujeres con potencial fértil

Las mujeres con potencial fértil que toman 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.

Lactancia

Una muy pequeña cantidad de Itraconazol se excreta en la leche materna. Se deben analizar los beneficios esperados de las cápsulas SPORANOX con respecto al riesgo potencial de la lactancia. En caso de duda, la paciente no debe amamantar.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11044

AP



Datos de Ensayos clínicos

La seguridad de cápsulas de SPORANOX fue evaluada en 8499 pacientes que participaron en 107 ensayos clínicos abiertos, doble ciego. De los 8499 pacientes tratados con cápsulas de SPORANOX, 2104 pacientes fueron tratados con cápsulas de SPORANOX durante los ensayos doble ciego. Los 8499 pacientes recibieron por lo menos una dosis de cápsulas de SPORANOX para el tratamiento de dermatomicosis u onicomycosis y proporcionaron los datos de seguridad. Las reacciones adversas reportadas para el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con cápsulas de SPORANOX, en estos ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Cápsulas de SPORANOX en 107 ensayos clínicos

Grupo Sistémico Reacción Adversa	SPORANOX Cápsulas % (N=8499)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	1.6
Trastornos gastrointestinales	
Náusea	1.6
Dolor abdominal	1.3

Reacciones adversas que ocurrieron en $<1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX cápsulas en estos ensayos clínicos están enlistadas en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por $<1\%$ de pacientes tratados con SPORANOX cápsulas en 107 ensayos clínicos

Grupo Sistémico Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones
Rinitis
Sinusitis
Infección de vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo
Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico
Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso
Disgeusia
Hipoestesia
Parestesia

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414

fp



Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por <1% de pacientes tratados con SPORANOX cápsulas en 107 ensayos clínicos

Trastornos auditivos y de laberinto
Tinnitus
Trastornos gastrointestinales
Estreñimiento
Diarrea
Dispepsia
Flatulencia
Vómitos
Trastornos hepatobiliares
Función hepática anormal
Hiperbilirrubinemia
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo
Prurito
Rash
Urticaria
Trastornos renales y urinarios
Polaquiuria
Trastornos del sistema reproductivo y mama
Disfunción eréctil
Trastorno menstrual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Edema

La siguiente es una lista de Reacciones Adversas adicionales relacionadas con itraconazol que han sido reportadas en ensayos clínicos de SPORANOX cápsulas y/o SPORANOX IV, excluyendo el término de reacción adversa "Inflamación del sitio de inyección" que es específico para la ruta de administración de la inyección.

Trastornos del sistema hematológico y linfático: Granulocitopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción Anafilactoidea

Trastornos del metabolismo y nutrición: Hiperglicemia, Hipercalemia, Hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos: Estado de confusión

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, mareos, somnolencia

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipertensión, Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Edema pulmonar, Disfonía, tos

Trastornos gastrointestinales: Trastorno gastrointestinal

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 4444

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, Ictericia, insuficiencia hepática
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: Erupción eritematosa, Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Edema generalizado, Edema Facial, Dolor en el pecho, pirexia, Dolor, Fatiga, Escalofríos
Investigaciones: Incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de lactato dehidrogenasa sanguínea, incremento de urea en sangre, incremento de gama-glutamilttransferasa, incremento de enzima hepática, análisis urinario anormal

Pediatría

La seguridad del SPORANOX solución oral fue evaluado en 165 pacientes pediátricos de edades entre 1 y 17 años que participaron en 14 ensayos clínicos (4 ensayos doble ciego, controlado con placebo; 9 ensayos de etiqueta abierta; y un ensayo con una fase de etiqueta abierta seguida de una fase doble ciego). Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX cápsulas para el tratamiento de infecciones micóticas y proporcionaron los datos de seguridad.

Con base en datos de seguridad agrupados y combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas comúnmente reportadas en pacientes pediátricos fueron dolor de cabeza (3.0%), Vómitos (3.0%) Diarrea (2.4%), Dolor abdominal (2.4%), Función hepática anormal (1.2%), Hipotensión (1.2%), Náuseas (1.2%) y Urticaria (1.2%). La naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a aquella observada en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en pacientes pediátricos.

Datos posteriores a la comercialización

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

- Muy comunes $\geq 1/10$
- Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- No comunes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
- Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$
- Muy raro $< 1/10,000$, incluyendo informes aislados.

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

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat: N.A. N° 11414



Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización experimentadas con SPORANOX por categoría de frecuencia calculada por los índices de generación de reportes espontáneos

Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Muy raro</i>	Enfermedad del Suero, Edema angioneurótico, Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y nutrición	
<i>Muy raro</i>	Hipertrigliceridemia
Trastornos del Sistema nervioso	
<i>Muy raro</i>	Temblor
Trastornos oftálmicos	
<i>Muy raro</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
Trastornos auditivos y de laberinto	
<i>Muy raro</i>	Pérdida auditiva temporal o permanente
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raro</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Muy raro</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raro</i>	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy raro</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal)
Trastornos de tejido cutáneo y subcutáneo	

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N.º 34414

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización experimentadas con SPORANOX por categoría de frecuencia calculada por los índices de generación de reportes espontáneos

<i>Muy raro</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema multiforme, Dermatitis Exfoliativa, Vasculitis Leucocitoclástica, Alopecia, Fotosensibilidad
Investigaciones	
<i>Muy raro</i>	Incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (01) 962-6666 ó 962-2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

Síntomas y signos

En general, los eventos adversos reportados con sobredosis han concordado con los reportados para el uso de itraconazol. (Ver *Reacciones Adversas*.)

Tratamiento

En caso de sobredosis accidental, se deberían implementar medidas de sostén. Se puede administrar carbón activado si se considerara adecuado.

Itraconazol no puede ser removido mediante hemodiálisis.

No existe antídoto específico.

INCOMPATIBILIDADES:

Ninguna conocida.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

SPORANOX® se presenta en envases conteniendo 4, 10 y 15 cápsulas.

Andrea Violante

Co-Directora Técnica

Aposdata

C.I.B. N.º 11414

SPORANOX® (para el tratamiento de PULSOS) se presenta en envases conteniendo 28 cápsulas.

2282



MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado bajo licencia de JANSSEN PHARMACEUTICA n.v. Beerse, Bélgica por JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA., Rod. Presidente Dutra, km 154, São José dos Campos, SP, Brasil.

Importado y distribuido por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA.
Mendoza 1259 -1428- Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.689

® Marca Registrada.

Fecha de última revisión:

FP

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 11214