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

DISPOSICIÓN N° 6926

BUENOS AIRES, 11 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010514-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; 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 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 Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 280 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 6926

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 161 a 205, desglosando de fojas 161 a 175, para la Especialidad Medicinal denominada SPORANOX / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 100 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.689 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente Nº 1-0047-0000-010514-10-0

DISPOSICIÓN Nº 6926

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

6926

A.N.M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADAS

SPORANOX® Cápsulas

ITRACONAZOL 100 MG

Venta bajo receta Industria Brasilera

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:
Itraconazol, un derivado triazólico, es activo contra infecciones causadas por dermatofitos (Tricophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), levaduras (Cryptococcus neoformans, Malassezia spp., Candida spp., incluyendo C. albicans, C. glabrata y C. krusei), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis, y muchos otras levaduras y hongos.
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.

Propiedades Farmacocinéticas:

Características farmacocinéticas generales
Se ha investigado la farmacocinética de Itraconazol en sujetos sanos, poblaciones especiales y pacientes después de dosis únicas y dosis múltiples. En general, Itraconazol es bien absorbido. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2 a 5 horas después de la administración oral. Itraconazol es sometido a un extensivo metabolismo hepático para proporcionar numerosos metabolitos. El principal metabolito es hidroxi-Itraconazol, con concentraciones plasmáticas que son aproximadamente el doble de las de la droga sin metabolizar. La vida media terminal de Itraconazol es de aproximadamente 17 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 los 15

...CILAG FARMACEUTICA S.A.
...ENIA GUERRERO
...TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS

días, con valores de C_{max} de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/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 días. El *clearance* de Itraconazol disminuye con las dosis más altas debido a un mecanismo saturable de su metabolismo hepático. Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en orina (~35%) y en heces (~54%).

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad 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 3 a 4 horas después de una dosis oral. La eliminación del plasma es bifásica con una vida media terminal de 1 a 1.5 días. Durante la administración crónica, los niveles estables se alcanzan después de 1-2 semanas. Las concentraciones plasmáticas estables de Itraconazol 3-4 horas después de su administración son de 0.4 µg/ml (100 mg una vez por día), 1.1 µg/ml (200 mg 1 vez por día) y 2.0 µg/ml (200 mg 2 veces por día).

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 relaciones cerebro a plasma fueron de aproximadamente 1.

Las concentraciones de Itraconazol en sangre entera son el 60% de las plasmáticas. La captación en tejidos queratinizados, especialmente la piel, es hasta 4 veces más alta que en plasma, y la eliminación de Itraconazol se relaciona con la regeneración epidérmica. En contraste con los niveles plasmáticos que no se pueden detectar dentro de los 7 días de interrumpido el tratamiento, los niveles terapéuticos en la piel persisten por 2 a 4 semanas después de la interrupción de un tratamiento de 4 semanas de duración. Se han detectado niveles de Itraconazol en uña queratinizada tan pronto como 1 semana después de comenzado el tratamiento y persisten durante por lo menos 6 meses después de finalizado un tratamiento de 3 meses de duración. Itraconazol también está presente en el sebo y en menor grado en la transpiración.

Itraconazol también se distribuye extensamente en los tejidos propensos a la invasión micótica. Las concentraciones en pulmón, riñon, hígado, huesos, estómago, bazo y músculos demostraron ser dos a tres veces más altas que las correspondientes concentraciones plasmáticas.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
Firma MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

Los niveles terapeúticos en el tejido vaginal se mantienen por otros 2 días después de la interrupción de un tratamiento de 3 días con 200 mg diarios, y por otros 3 días después de la interrupción de un tratamiento de 1 día de duración con 200 mg 2 veces por día. Por lo tanto, es suficiente el tratamiento de un sólo día.

Metabolismo
Itraconazol se metaboliza extensivamente por el hígado en un gran número de metabolitos. El metabolito principal es hidroxi-Itraconazol, que tiene actividad antifúngica in vitro comparable a la del Itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidroximetabolito son aproximadamente el doble de las de Itraconazol. Como lo demuestran los estudios in vitro, CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo 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. La excreción renal de la droga madre representa menos del 0,03% de la dosis, mientras que 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 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.

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; Cmax AUC y vida media terminal de Itraconazol fueron medidas y comparadas entre grupos. Itraconazol Cmax se redujo significativamente (47%) en pacientes con cirrosis. La vida media de eliminación se prolongó comparado con la de las personas sin insuficiencia hepática (37 vs. 16 horas, respectivamente). La exposición total a Itraconazol, basada en AUC era similar en pacientes cirróticos y en personas sanas. No existe información disponible en el uso prolongado de Itraconazol en pacientes cirróticos.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
Farm. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

6926

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia Renal:

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

Datos de Seguridad Pre-clínicos: Sin particularidades.

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.
- Onicomicosis, causadas por dermatofitos y/o levaduras;
- Micosis sistémicas: Aspergilosis y candidiasis sistémica, criptococosis (incluyendo meningitis criptococóccica), 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 * Candidiasis Vulvovaginal	200 mg/2 veces/día ó 200 mg/1 vez/día	1 día 3 días
Dermatología Pitiriasis Versicolor * Dermatomicosis	 200 mg/día 200 mg/1 vez/día ó 100 mg/1 vez/día	 5 días 7 días ó 15 días

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.

INSTITUTO DE FARMACOLOGIA S.A.
MARIA EUGENIA GUERRERO
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 165 MESA DE ENTRADAS

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

* Onicomicosis:

- 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 onicomicosis	**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 toma de	Libres SPORA NOX®	de	**Pulso 2**	Semanas toma de	libres SPORA NOX®	de	**Pulso 3**
Uñas de las manos exclusivamente	**Pulso 1**	Semanas toma de	Libres SPORA NOX®	de	**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 interrupción del tratamiento para infecciones de piel y 6 a 9 meses después de la interrupción del tratamiento para infecciones de uñas.

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
MARIA EUGENIA GUERRERO
DIRECTOR TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 166 MESA DE ENTRADAS

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

Uso en pacientes con Insuficiencia Hepática:

No existe 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:

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

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
Dra. MARIA EUGENIA GUERRERO
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 167 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES:
SPORANOX® cápsulas se contraindica en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a sus excipientes.
SPORANOX® cápsulas debería administrarse a mujeres embarazadas en aquellos casos en que peligre la vida y cuando en estos casos el beneficio potencial supere al daño potencial al feto. 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®.
Terfenadina, astemizol, mizolastine, cisapride, dofetilide, quinidina, pimozida, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizadas a través de CYP3A4, tales como simvastatin y lovastatin, triazolam y midazolam oral están contraindicadas con SPORANOX® cápsulas.
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.)

Están contraindicadas la co-administración de SPOPRANOX capsulas con:
Sustratos de CYP3A4 que puedan prolongar el intervalo QT, por ejemplo, astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetilmetadol (levometadil), mizolastine, pimozide, quinidina, sertindol y terfenadina. La co-administración puede resultar en un incremento de la concentración plasmática de estos sustratos, que puede ocasionar la prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones, Torsade de Pointes.
Alcaloides del Ergot como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovine), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina)
Nisoldipina

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE USO:

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

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y SPORANOX® ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. SPORANOX® no debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen ampliamente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debería considerar factores tales

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
Dra. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 168 MESA DE ENTRADAS

como la severidad de la indicación, el régimen posológico y los factores de riesgo individuales para insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca tal como enfermedad isquémica y valvular; enfermedad pulmonar significativa tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se debería informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se los debería tratar con precaución y se los debería monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; si tales signos o síntomas aparecieran durante el tratamiento, se debería discontinuar la administración de SPORANOX®.

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

SPORANOX® posee potencial para producir interacciones medicamentosas de importancia clínica, (véase ***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. Los pacientes que se encuentren recibiendo medicinas para neutralizar el ácido (ej.: hidróxido de aluminio) deberían tomar estas medicaciones por lo menos 2 horas después de la toma de SPORANOX® cápsulas. A aquellos pacientes con aclorhidria como ciertos pacientes con SIDA y pacientes bajo tratamiento con supresores de la secreción gástrica (ej.: antagonistas H_2, inhibidores de la bomba de protones), se les debe aconsejar que tomen SPORANOX® cápsulas con una bebida cola.

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

Lesión hepática:
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 primer semana. El monitoreo de la función hepática debería ser considerado en los pacientes que reciben SPORANOX.

FARMACEUTICA S.A.
MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 169 MESA DE ENTRADAS

Los pacientes deberían ser instruidos para reportar a su médico rápidamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de hepatitis, como anorexia, nauseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debería ser interrumpido inmediatamente y se debería evaluar la función hepática. En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento no debería ser comenzado a menos que los beneficios esperados excedan los riesgos de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorear los niveles de enzimas hepáticas.

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

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

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, blastomicosis, 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.

Hipersensibilidad cruzada: No existe 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.

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A
Dra. MARIA EUGENIA GUERRERO
CO-DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 170 MESA DE ENTRADAS

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, 3. Efecto de Itraconazol en el metabolismo de otras drogas). La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

INTERACCION CON OTRAS MEDICACIONES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Drogas que afectan el metabolismo de Itraconazol:
Se han realizado estudios de interacción con rifampicina, rifabutina y fenitoína. Dado que en estos estudios se observó una disminución de la biodisponibilidad de Itraconazol e hidroxi-Itraconazol de manera tal que podría disminuír marcadamente su eficacia clínica; no se recomienda la administración concomitante de Itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos. No se dispone de datos de estudios con otros inductores enzimáticos, tales como carbamacepina, fenobarbital e isoniazida, sin embargo se deberían esperar efectos similares.
Dado que Itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4, inhibidores potentes de esta enzima pueden incrementar la biodisponibilidad de Itraconazol. Ejemplos de ello son: ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina.

Efecto de Itraconazol sobre el metabolismo de otras drogas:
Itraconazol puede inhibir el metabolismo de drogas que se metabolizan a través de la familia del citocromo 3A. Esto puede dar por resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluyendo reacciones adversas. Al interrumpir el tratamiento, los niveles plasmáticos de Itraconazol decrecen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (véase ***Propiedades Farmacocinéticas***). Esto debería tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitorio de Itraconazol al ser coadministrado con otras drogas.
Son ejemplos:
Drogas que no deberían administrarse durante el tratamiento con Itraconazol:
Terfenadina, astemizol, mizolastine, cisapride, triazolam, midazolam oral, dofetilide, nisoldipina, quinidina, pimozida, inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4 como simvastatin y lovastatin.
Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de Itraconazol; Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto se debería tener precaución al administrar Itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio.

Drogas cuyos niveles plasmáticos, efectos o efectos adversas deberían ser monitoreados.

ARMACEUTICA S.A.
GUERRERO

A.N.M.A.T. FOLIO 171 MESA DE ENTRADAS

Sus dosis, si coadministradas con Itraconazol deberían reducirse, en caso de ser necesario:
Anticoagulantes orales;
Inhibidores de proteasa HIV tal como ritonavir, indinavir, saquinavir;
Determinados agentes antineoplásicos tal como vinca alcaloides, busulfan, docetaxel y trimetrexato;

Agentes bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través de CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil;

Determinados agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocida como sirolimus);

Ciertos CYP3A4 metabolizan inhibidores de de HMG-CoA reductasa como por ejemplo atorvastatina, ciertos glucocorticoides como por ejemplo budesonide, dexametasona, fluticasona, y metilprednisolona.

Otras: digoxina (vía inhibición de glucoproteína P), carbamacepina, buspirone, alfentanil, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona, dexametasona, ebastine, reboxetine, cilostazol, disopiramide, eletriptan, fentanyl, halofantrine, repaglinide.

No se ha observado interacción de Itraconazol con AZT (zidovudina) y fluvastatina.
No se han observado efectos inductores de Itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol y noretisterona.

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo
Existe información limitada sobre el uso de SPORANOX durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anormalidades congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX. Los datos epidemiológicos sobre la exposición a SPORANOX durante el primer trimestre de embarazo - principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos.

JOSÉ CHILAO FARMACÉUTICA S.A.
MARIA FLORENCIA GUERRERO
FARMACEUTICA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 172 MESA DE ENTRADAS

Cuando se administró Itraconazol en altas dosis a ratas preñadas (40 mg/kg/día o más) y a ratones (80 mg/kg/día o más), se demostró que Itraconazol aumentó la incidencia de anomalías fetales y produjo efectos adversos en el embrión. Los estudios respecto del uso de Itraconazol en mujeres embarazadas no se hallan disponibles. Por lo tanto, SPORANOX® cápsulas sólo debería ser administrado en casos de micosis sistémicas que pongan en peligro la vida de la paciente y cuando en estos casos el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.

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.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS
No se ha observado ningún efecto.

EFECTOS COLATERALES:

Ensayos clínicos

Experiencia posterior a la comercialización
Las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos durante la experiencia mundial con SPORANOX (todas las formulaciones) posterior a la comercialización que cumplen con los criterios para la determinación de umbrales se incluyen en la Tabla 2. Se clasifican las reacciones adversas según la frecuencia, utilizando la siguiente convención:
Muy comunes ≥1/10
Comunes ≥1/100 y <1/10
No comunes ≥1/1000 y <1/100
Poco frecuentes ≥1/10,000 y <1/1000
Muy poco frecuentes <1/10,000, incluyendo informes aislados.

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan los porcentajes de frecuencias de las reacciones adversas de la droga a partir de informes espontáneos, y no representan

ANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A
MARIA EUGENIA GUERRERO

A.N.M.A.T. FOLIO 173 MESA DE ENTRADAS

cálculos más precisos de la incidencia que se podría obtener en estudios clínicos o epidemiológicos.

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
Muy poco frecuentes leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

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

Trastornos del metabolismo y nutricionales
Muy poco frecuentes hipertrigliceridemia, hipocalemia

Trastornos del sistema nervioso
Muy poco frecuentes neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, dolor de cabeza, mareos

Trastornos oculares
Muy poco frecuentes trastornos visuals, incluyendo vision borrosa y diplopía

Trastornos auditivos y del labertinto
Muy raros Tinnitus, pérdida de la audición transitoria o permanente

Trastornos cardíacos
Muy poco frecuentes insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Muy poco frecuentes edema pulmonar

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

...EN CILAG FARMACEUTICA S.A
...MARIA ...ENIA GUERRERO
...ECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 174 MESA DE ENTRADAS

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy poco frecuentes	mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Muy poco frecuentes	polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos mamario y del sistema reproductivo

Muy poco frecuentes	trastornos menstruales, disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración

Muy poco frecuentes	Edema, Pirexia

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

No se dispone de datos.

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

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A
Dra. MARIA EUGENIA GUERRERO
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 175 MESA DE ENTRADAS

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

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 38.689

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 distribuído por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA.
Mendoza 1259 -1428- Buenos Aires, Argentina.

® Marca Registrada.

FECHA DE ULTIMA REVISION:

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A
MARIA EUGENIA GUERRERO
FARMACEUTICA