



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

DISPOSICIÓN N° **864 1**

19 OCT 2015

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010562-14-3 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: SOLUCIÓN ORAL, ITRACONAZOL 10 mg/ml, 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 151 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. / 



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 864 1

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 25 a 45, 46 a 66 y 67 a 87, desglosando de fojas 25 a 45, para la Especialidad Medicinal denominada SPORANOX / ITRACONAZOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL, ITRACONAZOL 10 mg/ml, 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° 1-0047-0000-010562-14-3

DISPOSICIÓN N° **864 1**

nc


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

864 1

19 OCT 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

SPORANOX® Solución Oral

ITRACONAZOL 10 mg/ml

Venta bajo receta

Industria Belga

FORMULA:

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:**Propiedades Farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Antimicótico para uso sistémico, derivados del triazol. Código ATC: J02A C02

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

Estudios *in vitro* demuestran que Itraconazol inhibe el crecimiento de una amplia clase de hongos patógenos para los humanos en concentraciones que habitualmente promedian entre $\leq 1 \mu\text{g/ml}$.

Estas incluyen:

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; Cándida glabrata y Cándida guilliermondi son generalmente las menos susceptibles.

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

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

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 efluación

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



aumentada. La resistencia cruzada entre los 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 las células micóticas. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo. La alteración de su síntesis da como resultado final un efecto antimicótico.

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

Las concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol se alcanzan dentro de las 2,5 horas después de la administración de la solución 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 después de dosis repetidas. La farmacocinética de Itraconazol se caracteriza por su no linealidad, y, en consecuencia, muestra una acumulación en plasma después de la administración de dosis múltiples. Las concentraciones estables se alcanzan aproximadamente dentro de los 15 días, con valores de C_{max} y AUC de 4 a 7-veces mayores que aquellos observados después de una dosis única. En estado estable valores de C_{max} de aproximadamente 2 $\mu\text{g/ml}$ son alcanzados después de la administración oral de 200 mg una vez al día. Una vez que el tratamiento ha terminado, disminuyen las concentraciones plasmáticas de itraconazol a concentraciones casi indetectables dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. La depuración plasmática total promedio del itraconazol después de una administración intravenosa es 278 ml/min. La depuración de Itraconazol disminuye en dosis mayores debido al metabolismo hepático saturable.

Absorción

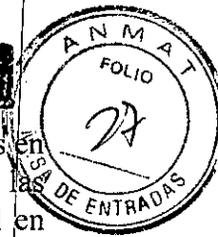
Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración de la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de la droga inalterada se alcanzan dentro de las 2,5 horas posteriores a la administración de la solución oral bajo condiciones de ayuno. La biodisponibilidad absoluta observada de Itraconazol con alimentos es de aproximadamente el 55% y aumenta en un 30% cuando se toma la solución oral en ayunas.

La exposición al itraconazol es mayor con la solución oral que con la formulación en cápsulas cuando la misma dosis del fármaco se administra. (Ver *Precauciones y Advertencias de uso*).

Distribución

La mayor parte del Itraconazol en plasma se encuentra unido a las proteínas (99,8%) siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad para los lípidos. Sólo el 0,2% de Itraconazol en plasma se encuentra presente como droga libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el organismo

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aboderada
Mat. Nac. N° 11314



(> 700 L), sugiriendo su distribución extensiva en los tejidos. Se halló que las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos a tres veces mayores que las concentraciones en plasma correspondientes, 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 extensamente en 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 principal metabolito es hidroxiiitraconazol, el cual tiene una actividad antimicótica *in vitro* comparable a la de Itraconazol. Los niveles plasmáticos de hidroxiiitraconazol son aproximadamente el doble de los de Itraconazol.

Excreción

Itraconazol es excretada principalmente como metabolitos inactivos en orina (35%) y en heces (54%) dentro de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el conteo del metabolito activo de hidroxiiitraconazol de menos del 1% de una dosis intravenosa.

Con base en una dosis oral radió-etiquetada, la excreción fecal de la droga principal varía entre 3-18% 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.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia Hepática:

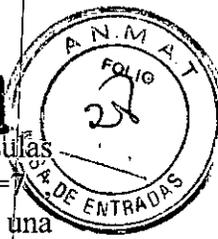
Itraconazol es metabolizado predominantemente en el hígado. Una única dosis oral (100 mg en cápsula) fue administrada a 12 pacientes con cirrosis y a seis personas sanas como control; C_{max}, AUC y vida media terminal de Itraconazol fueron medidas y comparadas entre grupos. Itraconazol C_{max} se redujo 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. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 10414

864 1



Un estudio farmacocinético que utilizó 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 m², 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 insuficiencia 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.

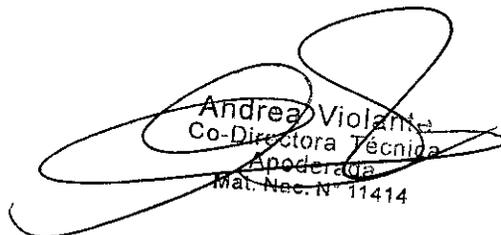
Los datos no están disponibles para pacientes con insuficiencia renal durante el uso de itraconazol a largo plazo. La diálisis no tiene efecto en la vida media o en la depuración del itraconazol o hidroxí-itraconazol. (Ver también *Posología y Modo de Administración y Precauciones y Advertencias de uso*).

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.

Hydroxypropil-β-Ciclodextrina

La biodisponibilidad oral de hidroxipropil-β-ciclodextrina dada como un agente solubilizador del itraconazol en solución oral es en promedio menor a 0.5% y es similar al de hidroxipropil-β-ciclodextrina sola. Esta biodisponibilidad oral baja de hidroxipropil-β-ciclodextrina no se modifica con la presencia de alimento y es similar después de administraciones únicas y repetidas.


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

**DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICOS:***Itraconazol*

Itraconazol ha sido evaluado en una batería estándar de estudios de seguridad pre-clínicos.

Los estudios de toxicidad aguda con Itraconazol en ratones, ratas, cobayos y perros indican un amplio margen de seguridad. Estudios de toxicidad oral sub(crónica) llevados a cabo en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos blanco: corteza suprarrenal, hígado y sistema de fagocitos mononucleares, así como también trastornos del metabolismo lipídico que se presentan como células de xantoma en diversos órganos.

Con dosis altas, las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal mostraron una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticular y fascicular, que a veces estuvo asociada con un afinamiento de la zona glomerular. Se hallaron cambios hepáticos reversibles con dosis altas. Se observaron ligeros cambios en las células sinusoidales y vacuolización de los hepatocitos, indicando esto último una disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del fagosistema mononuclear estuvieron principalmente caracterizados por macrófagos con un aumento del material proteico en diversos tejidos parenquimáticos.

No existen indicaciones de un potencial mutagénico de Itraconazol.

Itraconazol no es carcinógeno primario en ratas o ratones. Sin embargo, en ratas macho existió una mayor incidencia de sarcoma de tejidos blandos, que se atribuye al aumento de reacciones inflamatorias no neoplásicas, crónicas del tejido conectivo como consecuencia de aumentos en los niveles de colesterol y colesterosis en el tejido conectivo.

No existe evidencia de una influencia primaria en la fertilidad bajo tratamiento con Itraconazol. Se halló que Itraconazol causó un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad maternal, embriotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y ratones con dosis altas. En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos importantes; en ratones consistió en encefalocelos y macroglosia.

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

En tres estudios toxicológicos que utilizaron ratas, Itraconazol indujo defectos óseos. Los defectos inducidos incluyeron reducción de la actividad de la placa ósea, afinamiento de la zona compacta de los huesos grandes, y aumento de la fragilidad ósea.

Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD)

Estudios de toxicidad con dosis única y repetidas en ratones, ratas y perros indican un amplio margen de seguridad después de la administración oral e intravenosa de HP-β-CD. La mayoría de los efectos (cambios histológicos en el tracto urinario, endurecimiento de las heces relacionado con la retención osmótica de agua en el intestino grueso, activación del sistema fagocítico

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aboderada
Mat. N.º: N° 1414



mononuclear) mostraron buena reversibilidad. Se produjeron cambios mínimos en el hígado con dosis de alrededor de 30 veces la dosis de HP- β -CD propuesta para humanos. HP- β -CD no posee efecto antifétil, embriotóxico directo ni teratogénico. No se evidenció actividad primaria de carcinogenicidad en el estudio de carcinogenicidad con ratones. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se observó una incidencia aumentada de neoplasmas en el intestino grueso (con 5000 mg/kg/día) y en el páncreas exócrino (desde 500 mg/kg/día). Con base en el cálculo de una dosis equivalente para un humano normalizado para el área de superficie corporal, la dosis clínica recomendada de SPORANOX[®] solución oral contiene aproximadamente 1,7 veces la cantidad de HP- β -CD como fue en la dosis de 500 mg/kg/día administrada en ratas en este estudio de carcinogenicidad.

La incidencia levemente más alta de adenocarcinomas en el intestino grueso se vinculó con la hipertrófica/hiperplásica y los cambios inflamatorios en la mucosa colónica causados por el HP- β -CD-inducida aumentaron las fuerzas osmóticas y se consideran de relevancia clínica baja. El desarrollo de tumores pancreáticos se relaciona con la acción mitogénica de la colecistoquinina en ratas. Este hallazgo no fue observado en el estudio de carcinogenicidad en ratones, ni en un estudio de toxicidad a 12 meses en perros o en un estudio de toxicidad a 2 años en monos cynomolgus hembra. No hay evidencia que la colecistoquinina tenga una acción mitogénica en el hombre. Sin embargo, no se aplica la relevancia clínica de estos resultados.

El HP- β -CD no es mutagénico. La estructura química del HP- β -CD no suscita sospechas para la actividad genotóxica. Las pruebas sobre el daño del ADN, de mutaciones genéticas y de anomalías cromosómicas *in vitro* e *in vivo* no revelaron ninguna actividad genotóxica.

ACCION TERAPEUTICA: Antimicótico oral de amplio espectro.

INDICACIONES:

SPORANOX[®] Solución Oral se indica en:

- el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica en pacientes HIV-positivos u otros inmunocomprometidos.
- Como la profilaxis de infecciones fúngicas profundas, en pacientes con cáncer hematológico o que se sometieron a un trasplante de médula ósea, y que se espera que se conviertan en neutropénicos (es decir, < 500 células/ μ l).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Para una óptima absorción, SPORANOX[®] Solución Oral debería administrarse sin las comidas (se les advierte a los pacientes que se abstengan de comer durante por lo menos 1 hora después de la toma).

Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica, la solución oral debería ser esparcido por la cavidad oral (aproximadamente 20 segundos) y luego tragarse. No debería haber enjuague después de tragar.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 11414

864 1



- **Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica:** 200 mg (2 medidas dosificadoras) por día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante 1 semana. Si no se observa respuesta después de 1 semana, el tratamiento debería continuarse por otra semana.

- **Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica resistente a fluconazol:** 100 a 200 mg (1-2 medidas dosificadoras) dos veces por día durante 2 semanas. Si no existiera respuesta después de 2 semanas, el tratamiento debería continuarse por otras 2 semanas. La dosis diaria de 400 mg no debería administrarse por un período mayor a los 14 días si no hay ningún signo de mejoría.

- **Profilaxis de infecciones micóticas:** 5 mg/kg por día administradas en dos tomas. En estudios clínicos, el tratamiento profiláctico se inició inmediatamente antes del tratamiento citostático y generalmente una semana antes del procedimiento de trasplante. El tratamiento se continuó hasta la recuperación de neutrófilos (es decir: > 1000 células/ μ l).

Poblaciones especiales:

Uso en niños:

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

Profilaxis de infecciones micóticas: no se dispone de datos de eficacia en niños neutropénicos. Se dispone de experiencia de seguridad limitada con dosis de 5 mg/kg por día administradas en dos tomas. La incidencia de eventos adversos tales como diarrea, dolor abdominal, vómitos, fiebre, eritema y mucositis fue mayor que en adultos.

Sin embargo, no está claro hasta qué grado esto es atribuible a SPORANOX[®] Solución Oral o a la quimioterapia.

Uso en pacientes de edad avanzada:

Dado que la información clínica respecto al uso de SPORANOX[®] solución oral en pacientes de edad avanzada es limitada, se aconseja el uso de SPORANOX[®] solución oral en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución en funciones hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico. (Véase 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. N.º 17414

864



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® Solución Oral está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad conocida a la droga o a alguno de sus excipientes.
- SPORANOX® Solución Oral 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® Solución Oral hasta el ciclo menstrual que siga después de finalizado el tratamiento con SPORANOX®.
- Sporanox solución oral no debería ser administrado en pacientes con evidencia de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o un antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones fatales u otras graves.
- La administración concomitante de una cantidad de sustratos CYP3A4 está contraindicada con SPORANOX® solución oral. 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 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Méd. Nac. N.º 11.474



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, 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 *Interacciones con otras medicaciones y otras formas de interacciones*.
- **Fibrosis Quística:** En pacientes con Fibrosis Quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos con el dosaje de solución oral en estado estacionario usando 2.5 mg/kg dos veces al día. Concentraciones en estado estacionario mayores a 250 ng/ml fueron alcanzadas en aproximadamente 50% de sujetos mayores de 16 años, pero en ninguno de los pacientes menores de 16 años. Si un paciente no responde a Sporanox solución oral, se debería considerar cambiar a una terapia alternativa.
- **Uso en Pediatría:** Dado que la información clínica respecto al uso de SPORANOX® Solución Oral en pacientes pediátricos es limitada, no se recomienda el uso de SPORANOX® Solución Oral a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales.
- **Uso en Pacientes de Edad Avanzada:** Dado que los datos clínicos respecto al uso de SPORANOX® Solución Oral en pacientes de edad avanzada es limitada, se aconseja el uso de SPORANOX® Solución Oral en estos pacientes solamente si se determina que el beneficio potencial supere 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, incluyendo algunos casos fatales de falla hepática. En la mayor parte

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

864 1



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, con SPORANOX[®] es fuertemente desalentado a menos que haya una situación seria de riesgo mortal en donde los beneficios esperados excedan los riesgos de lesión hepática. 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 otros medicamentos. (Ver Propiedades farmacocinéticas, Poblaciones especiales, 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.

- **Neuropatía:** Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a SPORANOX[®] Solución Oral, el tratamiento debería interrumpirse.
- **Hipersensibilidad cruzada:** Existe limitada información sobre hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros antimicóticos azólicos. Se debería tener precaución al prescribir SPORANOX[®] Solución Oral en pacientes con hipersensibilidad a otros azólicos.
- **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 las concentraciones plasmáticas por itraconazol). La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Andrea Viojante
Co-Directora Técnica
Apoderada
M.L. N.º: N° 11414



- **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.
- **Tratamiento de pacientes severamente neutropénicos:** SPORANOX® solución oral como tratamiento para candidiasis oral y/o esofágica no fue investigada en paciente severamente neutropénicos. Debido a las propiedades farmacocinéticas (Ver propiedades farmacocinéticas), SPORANOX® solución oral no se recomienda para la iniciación de tratamiento en pacientes bajo riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

Interacciones con otras medicaciones y otras formas de interacciones:

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

La administración concomitante de itraconazol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxí-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.

Andrés Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Neg. N° 11.114



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*),

Se recomienda que estos fármacos sean utilizados con precaución cuando son administrados de forma concomitante con itraconazol solución oral. 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.

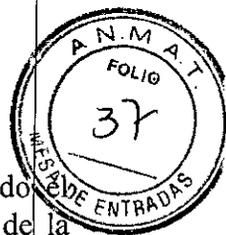
Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas por itraconazol

Itraconazol y su metabolito principal, hidroxí-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 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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
MAR. N.º 4144

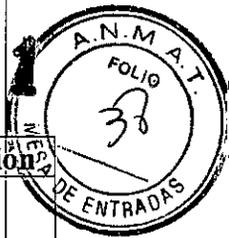


- 'Uso con precaución': Se recomienda realizar el monitoreo minucioso cuando el fármaco sea administrado de forma concomitante con itraconazol. Después de la administración concomitante, se recomienda que los pacientes, sean monitoreados estrechamente para encontrar signos o síntomas del incremento o 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, quinidina		digoxina
Antibacterianos		rifabutina ^a	
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	dasatinib, nilotinib,	bortezomib, busulfan,

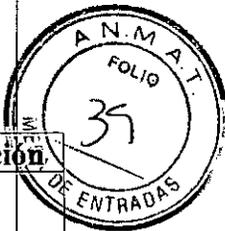
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 11414



Clase de Fármaco	Contraindicado	No Recomendado	Uso con Precaución
		sunitinib, trabectedin	docetaxel, erlotinib, ixabepilona, lapatinib, trimetrexato, alcaloides tipo vinca
Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos	lurasidona, midazolam oral, pimozida, sertindola, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona, haloperidol, midazolam IV, perospirona, quetiapina, ramelteon, risperidona
Antivirales		simeprevir	maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Beta-bloqueadores			nadolol
Bloqueadores del canal de calcio	bepiridil, felodipina, lercanidipina, nisoldipina		otras dihidropiridinas, verapamil
Fármacos cardiovasculares, Varios	ivabradina, ranolazina	aliskiren	riociguat
Diuréticos	Eplerenona		
Fármacos gastrointestinales	Cisaprida		aprepitant, domperidona
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	

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Matr. N° 11414

864 1



Clase de Fármaco	Contraindicado	No Recomendado	Uso con Precaución
Antidepresivos SSRIs, Tricíclicos y relacionados			Reboxetina
Fármacos urológicos		vardenafil	fesoterodina, imidafenacina, sildenafil, solifenacina, tadalafil, tolterodina
Otros	colchicina, En sujetos con insuficiencia renal o hepática	colchicina	alitretinoína (formulación oral), cinacalcet, mozavaptan, tolvaptan

^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 Lactancia y Fertilidad:

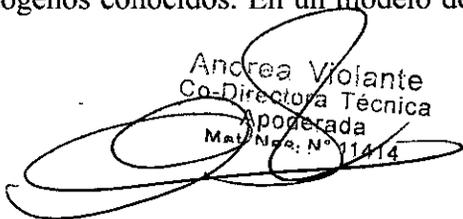
Embarazo

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).

El itraconazol demostró toxicidad en la reproducción en estudios con animales (ver Datos pre-clínicos).

Existe información limitada sobre el uso de SPORANOX durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a SPORANOX durante el primer trimestre de embarazo - principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la placenta.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Matr. N.º: N° 11414

d



Lactancia

Una muy baja cantidad de Itraconazol se excreta por leche humana. Los beneficios esperados con el tratamiento con SPORANOX® Solución Oral deberían entonces medirse contra el riesgo potencial de la lactancia. En caso de duda la paciente no debería amamantar.

Mujeres con potencial fértil

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

Fertilidad

Consulte Datos no clínicos para obtener información sobre fertilidad *en animales* relativa al itraconazol y al hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Efectos 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.

Datos de Ensayos clínicos

La seguridad de SPORANOX® solución oral fue evaluada en 889 pacientes que participaron en seis ensayos doble ciego y cuatro ensayos clínicos abiertos. De los 889 pacientes tratados SPORANOX® solución oral, 624 pacientes fueron tratados con SPORANOX® solución oral durante los ensayos doble ciego. Todos los 889 pacientes recibieron por lo menos una dosis de SPORANOX® solución oral para el tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica y proporcionaron los datos de seguridad. Las reacciones adversas reportadas para el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
M. N. N. N° 1414



Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco reportadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX[®] solución oral en 10 ensayos clínicos

Grupo Sistémico Reacción Adversa	SPORANOX[®] Solución oral % (N=889)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	3.6
Disgeusia	1.5
Mareo	1.1
Trastornos respiratorios, torácicos y medisatinales	
Tos	1.8
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	9.1
Náusea	8.2
Vómito	5.2
Dolor abdominal	4.5
Dispepsia	1.0
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	
Erupción	2.5
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Pirexia	5.2

Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron en $<1\%$ de los pacientes tratados con SPORANOX[®] Solución oral en este ensayo clínico están enlistadas en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por $<1\%$ de pacientes tratados con SPORANOX[®] solución oral en 10 ensayos clínicos

Grupo Sistémico Reacción Adversa al Fármaco	
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	
Leucopenia	
Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Hipocalemia	
Trastornos del sistema nervioso	
Hipoestesia	
Neuropatía periférica	

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 21474



Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por <1% de pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 ensayos clínicos

Parestesia
Trastornos auditivos y de laberinto
 Tinnitus
Trastornos cardiacos
 Insuficiencia cardiaca
Trastornos gastrointestinales
 Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares
 Insuficiencia hepática
 Hiperbilirrubinemia
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo
 Prurito
 Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
 Artralgia
 Mialgia
Trastornos del sistema reproductivo y mama
 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.

Infecciones e infestaciones: Sinusitis, Infección de vías respiratorias superiores, Rinitis

Trastornos del sistema hematológico y linfático: Granulocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción Anafilactoidea

Trastornos del metabolismo y nutrición: Hiperglicemia, Hipercalemia, Hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos: Estado de confusión

Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia

Trastornos cardiacos: Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipertensión, Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Edema pulmonar, Disfonia

Trastornos gastrointestinales: Trastorno gastrointestinal, Flatulencia

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, Ictericia, Función hepática anormal

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: Erupción eritematosa, Hiperhidrosis

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal, Polaquiuria, Incontinencia urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y mama: Disfunción eréctil

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Matr. N.º 157414



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Edema generalizado, Edema Facial, Dolor en el pecho, 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 250 pacientes pediátricos de edades entre 6 meses y 14 años que participaron en cinco ensayos clínicos de etiqueta abierta. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX solución oral para la profilaxis de infecciones micóticas o para el tratamiento de Candidiasis oral o infecciones micóticas sistémicas y proporcionaron los datos de seguridad.

Con base en datos de seguridad agrupados y combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas muy comúnmente reportadas en pacientes pediátricos fueron Vómito (36.0%), Pirexia (30.8%), Diarrea (28.4%), Inflamación mucosal (23.2%), Erupción (22.8%), Dolor abdominal (17.2%), Náuseas (15.6%), Hipertensión (14.0%), y Tos (11.2%). 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.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco 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

Muy raro Enfermedad del Suero, Edema angioneurótico, Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy raro Hipertrigliceridemia

Andrés Violante
Co-Directora Técnica
Apoquera
Méd. Nac. Nutrición



Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco 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 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	
<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 (011) 4962-6666 ó 4962-2247 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.

Andrea Vioiante
Co-Directora Técnica
Aporada
Mat. N.º: N.º 11414

864 1



INCOMPATIBILIDADES:

Ninguna conocida.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura de 25° C o inferior.

PRESENTACIONES:

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

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.689

Elaborado en JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Beerse, Bélgica.
Importado y distribuido por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA.
Mendoza 1259 -C1428DJG - Buenos Aires, Argentina.

® Marca Registrada.

FECHA DE ÚLTIMA REVISION:


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
MAT. N° 11414