## NOMBRE DEL PRODUCTO

SPORANOX® SOLUCIÓN ORAL

### Nombre genérico/Denominación Común Internacional

Itraconazol

## FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

SPORANOX® solución oral es transparente.

1 mL de SPORANOX® solución oral contiene 10 mg de itraconazol.

Para los excipientes, ver *Lista de Excipientes.*

## INFORMACIÓN CLÍNICA

### Indicaciones

SPORANOX® solución oral está indicado:

Tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica.

### Posología y administración

Para una óptima absorción, SPORANOX® solución oral se debe tomar sin alimentos (se recomienda a los pacientes que se abstengan de comer durante al menos una hora después de la ingesta).

Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica, se debe enjuagar la cavidad oral con la solución oral (aproximadamente 20 segundos) e ingerirla. No debe enjuagarse después de ingerir.

### Tratamiento de candidiasis oral

200 mg (2 copas dosificadoras, es decir 20 mL) al día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante una semana. Si no hay respuesta después de una semana, se debe continuar el tratamiento por otra semana.

**Tratamiento para candidiasis esofágica**

100 mg (una copa dosificadora, es decir, 10 mL) al día, durante un tratamiento mínimo de tres semanas. El tratamiento debe continuar durante 2 semanas después de que desaparezcan los síntomas. Se pueden usar dosis de hasta 200 mg (dos copas dosificadoras, es decir, 20 mL) al día, basado en la respuesta clínica del paciente.

**Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica resistente a fluconazol**

100 a 200 mg (1-2 copas dosificadoras) dos veces al día durante 2 semanas. Si no hay respuesta después de 2 semanas, se debe continuar el tratamiento por otras dos semanas. La dosis de 400 mg al día no se debe usar por más de 14 días si no hay signos de mejoría.

**Población Especial**

***Población pediátrica***

Los datos clínicos del uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos es limitado. No se recomienda el uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos a menos que se determine que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales (ver sección *Advertencias y Precauciones*)**.**

***Ancianos***

Los datos clínicos del uso de SPORANOX® solución oral en pacientes ancianos son limitados. Se recomienda el uso de SPORANOX® solución oral en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda que la selección de la dosis para un paciente anciano debe tomar en consideración la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardiaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos (ver sección Advertencias *y Precauciones).*

***Insuficiencia hepática***

Están disponibles datos limitados del uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando este fármaco es administrado en esta población de pacientes (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas, Poblaciones Especiales, Insuficiencia hepática*).

***Insuficiencia renal***

Están disponibles datos limitados del uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes

con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando este fármaco es administrado en esta población de pacientes y se puede considerar ajustar la dosis.

**Contraindicaciones**

- SPORANOX® solución oral está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al itraconazol o a alguno de los excipientes**.**

- La co-administración de un número de sustratos de la CYP3A4 está contraindicada con SPORANOX® solución oral. El incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causado por la co-administración con itraconazol, puede incrementar o prolongar los efectos de terapéuticos y los efectos adversos a tal grado que puede ocurrir una situación grave. Por ejemplo, el incremento de las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede ocasionar prolongación QT y taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de Torsade de pointes, una arritmia potencialmente fatal. Se describen ejemplos específicos en la sección *Interacciones.*

- SPORANOX® solución oral no debe ser administrado a pacientes con evidencia de disfunción ventricular como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o un antecedente de ICC, excepto para el tratamiento de infecciones potencialmente fatales u otras infecciones graves (ver sección *Advertencias y precauciones*).

- SPORANOX® solución oral no debe ser usado durante el embarazo (excepto casos potencialmente fatales) (ver sección *Embarazo, lactancia y fertilidad*).

Las mujeres en edad fértil que toman SPORANOX® solución oral deben usar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el periodo menstrual siguiente al final de la terapia con SPORANOX® en solución oral.

**Advertencias y precauciones**

**Efectos cardiacos**

En un estudio con SPORANOX® IV en voluntarios sanos, se observó una disminución asintomática transitoria de la fracción de la expulsión ventricular izquierda; esto se resolvió antes de la próxima infusión. La relevancia clínica de estos hallazgos para las formulaciones orales es desconocida.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo y SPORANOX® se ha asociado con reportes de insuficiencia cardiaca congestiva. Se reportó más

frecuentemente insuficiencia cardiaca entre los reportes espontáneos con dosis totales diarias de 400 mg que, entre las dosis diarias totales más bajas, sugiriendo que el riesgo insuficiencia cardiaca podría incrementarse con la dosis total diaria de itraconazol.

SPORANOX® no debe ser usado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva a menos que el beneficio supere claramente el riesgo. La evaluación individual del riesgo/beneficio debe tomar en consideración los factores tales como la severidad de la indicación, el régimen de dosificación (por ejemplo, dosis total diaria) y los factores individuales de riesgo para la insuficiencia cardiaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca, tales como isquemia y enfermedad valvular; enfermedad pulmonar significativa, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Tales pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva, deben ser tratados con precaución y deben ser monitoreados para detectar los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva durante el tratamiento; sí tales signos o síntomas ocurren durante el tratamiento, SPORANOX® debe ser discontinuado.

Los bloqueadores de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden adicionarse a los del itraconazol. Adicionalmente, itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando se co-administre itraconazol con los bloqueadores de los canales de calcio debido a un incremento del riesgo de ICC.

**Potencial de interacción**

La co-administración de fármacos específicos con itraconazol puede producir cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco co-administrado, efectos potencialmente fatales y/o muerte súbita. Los fármacos que están contraindicados, no recomendados o recomendados para ser usados con precaución en combinación con itraconazol están descritos en la sección *Interacciones.*

**Hipersensibilidad cruzada**

Existe información limitada relacionada con la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos azoles. Se debe tener precaución al prescribir SPORANOX® solución oral a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

**Neuropatía**

Si ocurre neuropatía que puede ser atribuida al SPORANOX® solución oral, se debe discontinuar el tratamiento.

**Pérdida de audición**

Se ha reportado pérdida de audición transitoria o permanente en los pacientes que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos reportes incluyeron la administración concomitante de quinidina la cual está contraindicada (ver sección *Contraindicaciones e Interacciones*). La pérdida de audición normalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

**Resistencia Cruzada**

En el caso de candidiasis sistémica, si existe sospecha de cepas de especies de *Candida* resistentes a fluconazol, no se puede asumir que estas son sensibles a 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.

**Efectos hepáticos**

Han ocurrido casos muy raros de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos fatales de insuficiencia hepática aguda con el uso de SPORANOX®. Muchos de estos casos involucraron pacientes que tuvieron enfermedad hepática preexistente, que fueron tratados por indicaciones sistémicas, que tuvieron otras condiciones médicas significativas y/o estuvieron tomando otros fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no tuvieron factores de riesgo obvios para enfermedad hepática. Algunos de esos casos fueron observados dentro del primer mes de tratamiento, incluyendo algunos dentro de la primera semana. Se debe considerar el monitoreo de la función hepática en pacientes que reciben tratamiento con SPORANOX®. Se debe instruir a los pacientes en reportar inmediatamente a sus médicos los signos y síntomas que sugieren hepatitis como la anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes el tratamiento se debe suspender inmediatamente y se debería realizar examen de la función hepática.

Están disponibles datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre el fármaco en esta población de pacientes. Se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes con deterioro de la función hepática cuando están tomando itraconazol. Se recomienda considerar la vida media de eliminación prolongada de itraconazol observada en ensayo clínico de dosis oral única con itraconazol en cápsulas, en

pacientes cirróticos, cuando se decida iniciar la terapia con otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas elevadas o anormales o enfermedad hepática activa, o pacientes que han experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, el tratamiento con SPORANOX® es fuertemente desalentado a menos que exista una situación grave o potencialmente fatal donde el beneficio esperado excede al riesgo. Se recomienda monitorear la función hepática en pacientes con anomalías de la función hepática preexistentes o aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos (ver sección *Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).*

**Fibrosis quística**

En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos de itraconazol con la dosificación en estado estacionario de itraconazol solución oral usando 2.5 mg/kg dos veces al día. 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® solución oral, debe considerarse el cambio a SPORANOX® IV o a un tratamiento alternativo.

**Población pediátrica**

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos es limitada. No es recomienda el uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos, a menos que se determine que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales.

**Ancianos**

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX® solución oral en pacientes ancianos son limitados. Se recomienda administrar SPORANOX® solución oral en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda que la selección de la dosis para un paciente anciano debe tomar en consideración, la mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardiaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

**Insuficiencia renal**

Están disponibles datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes

con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando este fármaco se administra en esta población de pacientes y se puede considerar ajustar la dosis.

**Tratamiento de pacientes con neutropenia severa**

SPORANOX® solución oral como tratamiento para candidiasis oral y/o esofágica no se investigó en pacientes con neutropenia severa. Debido a las propiedades farmacocinéticas (ver sección Propiedades farmacocinéticas), SPORANOX® solución oral no se recomienda para la iniciación del tratamiento en pacientes con riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

**INTERACCIONES**

Itraconazol es un fármaco con un alto potencial de interacción. A continuación, se describen los diferentes tipos de interacción y las recomendaciones generales asociadas. Además, se proporciona una tabla describiendo ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol, organizados por familia de fármaco para una fácil referencia. Esta lista de ejemplos no es exhaustiva y, por lo tanto, se debe consultar la información para prescribir de cada fármaco que se co-administro con itraconazol para obtener información relacionada con la vía del metabolismo, vías de interacción, riesgos potenciales y acciones específicas que deben considerarse respecto a la coadministración.

El itraconazol se metaboliza principalmente a través de la CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta vía metabólica o modifican la actividad de la CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética del itraconazol. La coadministración de itraconazol con inductores moderados o potentes de la CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad del itraconazol y del hidroxi-itraconazol a tal grado que puede reducir la eficacia. La coadministración con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 puede incrementar la biodisponibilidad de itraconazol, la cual puede incrementar o prolongar los efectos farmacológicos de itraconazol.

El itraconazol y su principal metabolito, el hidroxi-itraconazol, son inhibidores potentes de la CYP3A4. El itraconazol es un inhibidor de los transportadores glicoproteína P de fármacos y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). El itraconazol puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por la CYP3A4 e inhibir el transporte del fármaco por la glicoproteína P y/o la BCRP, lo cual puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y/o de su(s) metabolito(s) activo(s) cuando son coadministrados con itraconazol. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y los efectos adversos de estos fármacos. Para algunos fármacos, la coadministración con itraconazol puede disminuir las concentraciones plasmáticas del fármaco o de la fracción activa del fármaco. Esto puede disminuir la eficacia del fármaco.

Después de finalizar el tratamiento médico con itraconazol, las concentraciones plasmáticas disminuyen por debajo del límite de detección dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en sujetos que reciben inhibidores de la CYP3A4, las concentraciones plasmáticas disminuyen más lentamente. Esto es particularmente importante a considerar cuando se inicia la terapia con fármacos cuyo metabolismo es afectado por el itraconazol.

Aplicar las siguientes recomendaciones generales, a menos que se indiquen lo contrario en la tabla.

- "Contraindicado": Bajo ninguna circunstancia el fármaco debe ser coadministrado con itraconazol. Esto aplica a:
  - Sustratos de la CYP3A4 para los que un incremento de las concentraciones plasmáticas puede incrementar o prolongar los efectos terapéuticos y/o efectos adversos a un grado tal que puede ocurrir una situación potencialmente grave (ver sección *Contraindicaciones*).
- "No recomendado": Se recomienda evitar el uso del fármaco, a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales incrementados. Si no se puede evitar la coadministración, se recomienda monitoreo clínico, y según sea necesario ajustar la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado. Cuando sea apropiado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas. Esto aplica a:
  - Inductores moderados o potentes de la CYP3A4: no se recomiendan desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol.
  - Sustratos de la CYP3A4/gp-P/BCRP para los que un incremento o una disminución de las concentraciones plasmáticas producen riesgo significativo: no se recomiendan durante y hasta por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
- "Usar con precaución": Se recomienda monitoreo cuidadoso cuando el fármaco se coadministra con itraconazol. En caso de coadministración, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes y ajustar la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado, según sea necesario. Cuando sea apropiado, se recomienda medir las concentraciones plasmáticas. Esto aplica a:
  - Inhibidores moderados o potentes de la CYP3A
  - Sustratos de la CYP3A4/gp-P/BCRP para los que un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas produce un riesgo clínicamente relevante.

En la siguiente tabla se listan ejemplos de interacción de fármacos. Los fármacos que se listan en esta tabla se basan en estudios de interacción de fármacos o en reportes de casos, o interacciones potenciales basadas en el mecanismo de interacción.

| **Medicamentos dentro de la clase** | **Efecto potencial/esperado sobre los niveles del fármaco (ver las notas al pie para información adicional)** | **Comentario clínico (ver los códigos anteriores para información adicional)** |
|---|---|---|
| **Bloqueadores Alfa** | | |
| Alfuzosina<br>Silodosina<br>Tamsulosina | Alfuzosina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Silodosina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Tamsulosina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alfuzosina/silodosina/tamsulosina[c]. |
| **Analgésicos** | | |
| Alfentanil<br>Buprenorfina (IV y sublingual)<br>Oxicodona<br>Sufentanil | Alfentanil AUC (↑↑ a ↑↑↑↑)[a]<br>Buprenorfina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br><br>Oxicodona $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑<br>Incrementa la concentración de sufentanil (grado desconocido)[a,b] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el analgésico[c], puede ser necesario reducir la dosis de alfentanil/buprenorfina/oxicodona/sufentanil. |
| Fentanil | Fentanil IV AUC (↑↑)[a]<br>Incrementa la concentración de otras formas de fentanil (grado desconocido)[a,b] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fentanil[c]. |
| Levacetilmetadol (levometadil) | Levacetilmetadol $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con levacetilmetadol, tales como prolongación de QT y TdP. |
| Metadona | (R)-metadona $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con metadona, tales como depresión respiratoria, prolongación de QT y TdP potencialmente fatales. |
| **Antiarrítmicos** | | |
| Digoxina | Digoxina $C_{max}$ ↑, | Usar con precaución, monitorear las |

| | | |
|---|---|---|
| | AUC ↑ | reacciones adversas de digoxina, puede ser necesario reducir la dosis de digoxina[c]. |
| Disopiramida | Incrementa la concentración de disopiramida (↑↑)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con disopiramida, tales como arritmias graves incluyendo TdP. |
| Dofetilida | Dofetilida $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dofetilida, tales como arritmias ventriculares graves incluyendo TdP. |
| Dronedarona | Dronedarona $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dronedarona, tales como prolongación de QT y muerte cardiovascular. |
| Quinidina | Quinidina $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑ | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con quinidina, tales como prolongación de QT, TdP, hipotensión, confusión y delirio. |
| **Antibacterianos** | | |
| Bedaquilina | Bedaquilina $C_{max}$ (↔), AUC (↑) durante 2 semanas de dosis de bedaquilina una vez al dia[a] | No recomendado; no se recomienda la coadministración por más de 2 semanas en cualquier momento durante la dosificación de bedaquilina: incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina[c]. |
| Ciprofloxacino<br>Eritromicina | Itraconazol $C_{max}$ ↑, AUC ↑ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por itraconazol, puede ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol. |
| Claritromicina | Incrementa la concentración de claritromicina (grado desconocido)[a,b]<br>Itraconazol $C_{max}$ ↑, AUC ↑; | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas a itraconazol y/o claritromicina[c], puede ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o claritromicina. |
| Delamanid<br>Trimetrexato | Incrementa la concentración de delamanid (grado desconocido)[a,b]<br>Incrementa la concentración de | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por delamanid/trimetrexato[c], puede ser necesaria una reducción de la dosis de delamanid/trimetrexato. |

| | | |
|---|---|---|
| | trimetrexato (grado desconocido)[a,b] | |
| Isoniazida<br>Rifampicina | Isoniazida: concentración de itraconazol (↓↓↓)[a,b]<br>Rifampicina: itraconazol AUC ↓↓↓ | No recomendado desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol; la eficacia del itraconazol puede reducirse. |
| Rifabutina | Incrementa la concentración de rifabutina (grado desconocido)[a,b]<br>Itraconazol: $C_{max}$ ↓↓, AUC ↓↓ | No se recomienda desde 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse e incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con rifabutina[c]. |
| Telitromicina | En sujetos sanos: telitromicina $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>En insuficiencia renal severa: telitromicina AUC (↑↑)[a]<br>En insuficiencia hepática severa: Incrementa la concentración de telitromicina (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática severo durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con telitromicina, tales como hepatotoxicidad, prolongación de QT y TdPs[c].<br>Usar con precaución en otros pacientes; monitorear las reacciones adversas por telitromicina, puede ser necesaria una reducción de la dosis de telitromicina. |
| **Fármacos Anticoagulantes y Antiplaquetarios** | | |
| Apixaban<br>Rivaroxaban<br>Vorapaxar | Apixaban $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Rivaroxaban $C_{max}$ (↑), AUC (↑ a ↑↑)[a]<br>Vorapaxar $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con apixaban/rivaroxaban/vorapaxar[c]. |
| Cumarinas (por ejemplo, warfarina)<br>Cilostazol | Incrementa la concentración de cumarinas (por ejemplo, warfarina) (grado desconocido)[a,b]<br>Cilostazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por las cumarinas/cilostazol[c]; puede ser necesaria reducción de la dosis de las cumarinas/cilostazol. |
| Dabigatran | Dabigatran $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por dabigatran[c], puede ser necesaria reducción de la dosis de dabigatran. |
| Ticagrelor | Ticagrelor $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones |

| | | |
|---|---|---|
| | | adversas relacionadas con ticagrelor, tales como sangrado. |
| **Anticonvulsivos** | | |
| Carbamazepina | Concentración de carbamazepina (↑)[a,b] Concentración de Itraconazol (↓↓)[a,b] | No recomendado desde 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse e incrementar el riesgo de reacciones adversas por carbamazepina[c]. |
| Fenobarbital<br>Fenitoína | Fenobarbital: concentración de itraconazol (↓↓↓)[a,b] Fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓ | No recomendado desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol puede reducirse. |
| **Antidiabéticos** | | |
| Repaglinida<br>Saxagliptina | Repaglinida $C_{max}$ ↑, AUC ↑ Saxagliptina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por repaglinida/saxagliptina[c], puede ser necesario reducción de la dosis de repaglinida/saxagliptina. |
| **Antihelmínticos, antimicóticos y antiprotozoarios** | | |
| Artemeter-lumefantrina<br>Quinina | Artemeter $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] Lumefantrina $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] Quinina $C_{max}$ ↔, AUC ↑ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por artemeter-lumefantrina/quinina[c]. Consulte la información para prescribir para tomar acciones específicas. |
| Halofantrina | Incrementa la concentración de halofantrina (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con halofantrina, tales como prolongación de QT y arritmias fatales. |
| Isavuconazol | Isavuconazol $C_{max}$ (↔), AUC (↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con isavuconazol, tales como reacciones adversas hepáticas, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad embrio-fetal. |
| Praziquantel | Praziquantel $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a praziquantel[c], puede ser necesario reducir la dosis de praziquantel. |
| **Antihistamínicos** | | |
| Astemizol | Astemizol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones |

| | | |
|---|---|---|
| | | adversas relacionadas con astemizol, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares. |
| Bilastina<br>Ebastina<br>Rupatadina | Bilastina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑)[a]<br>Ebastina $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑↑<br>Incrementa la concentración de rupatadina (↑↑↑↑)[a,b] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por bilastina/ebastina/rupatadina[c], puede ser necesario reducir la dosis de bilastina/ebastina/rupatadina. |
| Mizolastina | Mizolastina $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con mizolastina, tales como prolongación de QT. |
| Terfenadina | Incremento de concentración de terfenadina (grado desconocido)[b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con terfenadina, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares. |
| **Fármacos Antimigraña** | | |
| Eletriptán | Eletriptán $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a eletriptan[c], puede ser necesario reducir la dosis de eletriptán. |
| Alcaloides del cornezuelo (tales como dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina) | Incrementa la concentración de los alcaloides del cornezuelo (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides del cornezuelo, tales como ergotismo. |
| **Antineoplásicos** | | |
| Bortezomib<br>Brentuximab vedotin<br>Busulfan<br>Erlotinib<br>Gefitinib<br>Imatinib<br>Ixabepilona<br>Nintedanib<br>Panobinostat<br>Ponatinib<br>Ruxolitinib<br>Sonidegib<br>Vandetanib | Bortezomib AUC (↑)[a]<br>Brentuximab vedotin AUC (↑)[a]<br>Busulfan $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Erlotinib $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑)[a]<br>Gefitinib $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Imatinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Ixabepilona $C_{max}$ (↔), AUC (↑)[a]<br>Nintedanib $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Panobinostat $C_{max}$ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico[c], puede ser necesario reducir la dosis del fármaco antineoplásico. |

| | | |
|---|---|---|
| | (↑), AUC (↑)[a]<br>Ponatinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Ruxolitinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Sonidegib $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)a<br>Vandetanib $C_{max}$ ↔, AUC ↑ | |
| Idelalisib | Idelalisib $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Incrementa la concentración sérica de itraconazol (grado desconocido)[a,b] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o idelalisib[c], puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o idelalisib. |
| Axitinib<br>Bosutinib<br>Cabazitaxel<br>Cabozantinib<br>Ceritinib<br>Cobimetinib<br>Crizotinib<br>Dabrafenib<br>Dasatinib<br>Docetaxel<br>Ibrutinib<br>Lapatinib<br>Nilotinib<br>Olaparib<br>Pazopanib<br>Sunitinib<br>Trabectedin<br>Trastuzumab emtansina<br>Alcaloides de la Vinca | Axitinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Bosutinib $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a]<br>Cabazitaxel $C_{max}$ (↔), AUC (↔)[a]<br>Cabozantinib $C_{max}$ (↔), AUC (↑)[a]<br>Ceritinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Cobimetinib $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑↑<br>Crizotinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Dabrafenib AUC (↑)[a]<br>Dasatinib $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Docetaxel AUC (↔ a ↑↑)[a]<br>Ibrutinib $C_{max}$ (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]<br>Lapatinib $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Nilotinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Olaparib $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑<br>Pazopanib $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Sunitinib $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Trabectedin $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.<br>Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico[c].<br>Adicionalmente:<br>Para cabazitaxel, aun cuando el cambio en los parámetros farmacocinéticos no alcanzó significancia estadística en un estudio de interacción de fármaco a dosis baja con ketoconazol, se observó una alta variabilidad en los resultados.<br>Para ibrutinib, consulte la información para prescribir para tomar acciones específicas. |

| | | |
|---|---|---|
| | Incrementa la concentración de trastuzumab emtasina (grado desconocido)[a,b]<br>Incrementa la concentración de alcaloides de la Vinca (grado desconocido)[a,b] | |
| Regorafenib | Regorafenib AUC (↓↓ por estimación de la fracción activa)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del regorafenib puede reducirse. |
| Irinotecan | Incrementa la concentración de irinotecan y su metabolito activo (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con irinotecan, tales como mielosupresión potencialmente fatal y diarrea. |
| **Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos** | | |
| Alprazolam<br>Aripiprazol<br>Brotizolam<br>Buspirona<br>Cariprazina<br>Haloperidol<br>Midazolam (iv)<br>Perospirona<br>Quetiapina<br>Ramelteon<br>Risperidona<br>Suvorexant<br>Zopiclona | Alprazolam $C_{max}$ ↔, AUC ↑↑<br>Aripiprazole $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Brotizolam $C_{max}$ ↔, AUC ↑↑<br>Buspirona $C_{max}$ ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑<br>Cariprazina (↑↑)[a,b]<br>Haloperidol $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Incrementa la concentración de Midazolam (iv) ↑↑[b]<br>Perospirona $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑<br>Quetiapina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]<br>Ramelteon Cmax (↑), AUC (↑)[a]<br>Incremento en la concentración de Risperidona ↑[b]<br>Suvorexant $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Zopiclona $C_{max}$ ↑, AUC ↑ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con el fármaco antipsicótico, ansiolítico e hipnótico[c], puede ser necesario reducir la dosis de estos fármacos. |
| Lurasidona | Lurasidona $C_{max}$ | Contraindicado durante y por 2 semanas |

| | | |
|---|---|---|
| | (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lurasidona, tales como hipotensión, colapso circulatorio, síntomas extrapiramidales severos, convulsiones. |
| Midazolam (oral) | Midazolam (oral) $C_{max}$ ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑ | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con midazolam, tales como depresión respiratoria, paro cardiaco, sedación prolongada y coma. |
| Pimozida | Pimozida $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con pimozida, tales como arritmias cardiacas, posiblemente asociadas con la prolongación de QT y TdP. |
| Sertindol | Incrementa la concentración de sertindol (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con sertindol, tales como prolongación de QT y TdP. |
| Triazolam | Triazolam $C_{max}$ ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑ | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con triazolam, tales como convulsiones, depresión respiratoria, angioedema, apnea y coma. |
| **Antivirales** | | |
| Asunaprevir (potenciado) Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) | Asunaprevir $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a] Incrementa la concentración de tenofovir (grado desconocido)[a,b] | Usar con precaución; sin embargo, consulte la información para prescripción del fármaco antiviral para tomar acciones específicas. |
| Boceprevir | Boceprevir $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)* Incrementa la concentración de itraconazol (grado desconocido)[a,b] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o boceprevirc, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. Consultar la información para prescripción de boceprevir para tomar acciones específicas. |
| Cobicistat | Incrementa la concentración de cobicistat (grado desconocido)[a,b] Incrementa la | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. |

| | | |
|---|---|---|
| | concentración de itraconazol (grado desconocido)[a,b] | |
| Daclatasvir<br>Vaniprevir | Daclatasvir $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Vaniprevir $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por daclatasvir/vaniprevir[c], pueder ser necesario reducir la dosis de daclatasvir/vaniprevir. |
| Darunavir (potenciado)<br>Fosamprenavir (potenciado por ritonavir)<br>Telaprevir | Darunavir potenciado por ritonavir: itraconazol $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Fosamprenavir potenciado por ritonavir: itraconazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Telaprevir: itraconazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por itraconazol, puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. |
| Elvitegravir (potenciado) | Elvitegravir $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Incrementa la concentración de itraconazol (grado desconocido)[a,b] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o elvitegravir (potenciadas por ritonavir)[c]. Puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la información para prescripción de elvitegravir para tomar acciones específicas. |
| Efavirenz<br>Nevirapina | Efavirenz: itraconazol $C_{max}$ ↓, AUC ↓<br>Nevirapina: itraconazol $C_{max}$ ↓, AUC ↓↓ | No se recomienda desde 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol puede reducirse. |
| Elbasvir/Grazoprevir | Elbasvir $C_{max}$ (↔), AUC (↑)[a]<br>Grazoprevir $C_{max}$ (↔), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con los farmacos coadministrados[c]. Consultar la información para prescribir de elbasvir/grazoprevir para las acciones específicas que se deben tomar. |
| Glecaprevir/Pibrentasvir | Glecaprevir $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑)[a]<br>Pibrentasvir $C_{max}$ (↔ a ↑), AUC (↔ a ↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con los fármacos coadministrados[c]. Consultar la información para prescribir de glecaprevir/pibrentasvir para las acciones específicas que se deben tomar. |
| Indinavir | Concentración de itraconazol ↑[b]<br>Indinavir $C_{max}$ ↔, AUC ↑ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o indinavir[c], puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o indinavir. |

| | | |
|---|---|---|
| Maraviroc | Maraviroc $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas[c]. Puede ser necesario reducir la dosis de maraviroc. |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir | Itraconazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Ombitasvir $C_{max}$ (↔), AUC (↑)[a]<br>Paritaprevir $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Ritonavir $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Dasabuvir $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o los antivirales[c], puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol. Consultar la información para prescribir de los fármacos coadministrados para las acciones específicas que se deben tomar. |
| Ritonavir | Itraconazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Ritonavir $C_{max}$ (↔), AUC (↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o ritonavir[c]. Puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la información para prescripción de ritonavir para tomar acciones específicas. |
| Saquinavir | Saquinavir (sin potenciar) $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑↑<br>Itraconazol (con saquinavir potenciado) $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o saquinavir[c], puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol; consultar la información para prescripción de saquinavir para tomar acciones específicas. |
| Simeprevir | Simeprevir $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. |
| **Bloqueadores Beta** | | |
| Nadolol | Nadolol $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por nadolol[c]. Puede ser necesario reducir la dosis de nadolol. |
| **Bloqueadores del Canal de Calcio** | | |
| Bepridil | Incrementa la concentración de bepridil (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con bepridil, tales como arritmias nuevas y taquicardia ventricular de tipo TdP. |
| Diltiazem | Incrementa la concentración de diltiazem e itraconazol (grado desconocido)[a,b] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o diltiazem[c], puede ser necesario reducir la dosis de itraconazol y/o diltiazem. |
| Felodipina<br>Lercanidipina<br>Nisoldipina | Felodipina $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑<br>Lercanidipina AUC (↑↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dihidropiridina, |

| | | |
|---|---|---|
| | Nisoldipina $C_{max}$ (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | tales como hipotensión y edema periférico. |
| Otras dihidropiridinas<br><br>Verapamilo | Incrementa la concentración de dihidropiridina (grado desconocido)[a,b]<br>Incrementa la concentración de verapamilo (grado desconocido)[a,b] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a dihidropiridina/verapamilo[c]; puede ser necesario reducir la dosis de dihidropiridina/verapamilo. |
| **Fármacos cardiovasculares, Misceláneos** | | |
| Aliskiren<br>Riociguat<br>Sildenafilo (hipertensión pulmonar)<br>Tadalafilo (hipertensión pulmonar) | Aliskiren $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑<br>Riociguat $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Incrementa la concentración de Sildenafilo/Tadalafilo (grado desconocido, pero el efecto puede ser mayor al reportado con fármacos urológicos)[a,b] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol[c]. Incremento en el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco cardiovascular. |
| Bosentan<br>Guanfacina | Bosentan $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Guanfacina $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por bosentan/guanfacina[c], puede ser necesario reducir la dosis de bosentan/guanfacina. |
| Ivabradina | Ivabradina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivabradina, tales como fibrilación auricular, bradicardia, paro sinusal y bloqueo cardiaco. |
| Ranolazina | Ranolazina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ranolazina, tales como prolongación de QT e insuficiencia renal. |
| **Anticonceptivos*** | | |
| Dienogest<br>Ulipristal | Dienogest $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br>Ulipristal $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al anticonceptivo[c], consultar la información para prescripción de dienogest/ulipristal para tomar acciones específicas. |

| | | |
|---|---|---|
| **Diuréticos** | | |
| Eplerenona | Eplerenona $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eplerenona, tales como hipercalemia e hipotensión. |
| **Fármacos gastrointestinales** | | |
| Aprepitant<br>Loperamida<br>Netupitant | Aprepitant AUC (↑↑↑)a<br>Loperamida $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑<br>Netupitant $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas por aprepitant/loperamida/netupitant[c], puede ser necesario reducir la dosis de aprepitant/loperamida/. Consultar la información para prescripción de netupitant para tomar acciones específicas. |
| Cisaprida | Incrementa la concentración de cisaprida (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con cisaprida, tales como eventos cardiovasculares graves incluyendo prolongación de QT, arritmias ventriculares graves y TdP. |
| Domperidona | Domperidona $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑ | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con domperidona, tales como arritmias ventriculares graves y muerte cardiaca repentina. |
| Naloxegol | Naloxegol $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con naloxegol, tales como síntomas de abstinencia de opioides. |
| *Saccharomyces boulardii* | Disminuye la colonización de *S. boulardii* (grado desconocido) | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de *S. boulardii* puede reducirse. |
| **Inmunosupresores** | | |
| Budesonida<br><br><br>Ciclesonida<br>Ciclosporina<br><br><br>Dexametasona<br><br>Fluticasona<br><br>Metilprednisolona | Budesonida (inhalación) $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑; incrementa la concentración de budesonida (otras formas) (grado desconocido)[a,b]<br>Ciclesonida (inhalación) $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Incrementa la concentración de | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al inmunosupresor[c], puede ser necesario reducir la dosis del fármaco inmunosupresor. |

| | | |
|---|---|---|
| Tacrolimus<br><br>Temsirolimus | ciclosporina (IV) ↔ a ↑[b]<br>Incrementa la concentración de ciclosporina (otras formas) (grado desconocido)[a,b]<br>Dexametasona $C_{max}$ ↔ (IV) ↑ (oral), AUC ↑↑ (IV, oral)<br>Incrementa la concentración de fluticasona (inhalación) ↑↑[b]<br>Incrementa la concentración de fluticasona (nasal) (↑)[a,b]<br>Metilprednisolona (oral) $C_{max}$ ↑ a ↑↑, AUC ↑↑<br>Metilprednisolona (IV) AUC ↑↑<br>Incrementa la concentración de tacrolimus (IV) ↑b<br>Tacrolimus (oral) $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Temsirolimus (iv) $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] | |
| Everolimus<br>Sirolimus (rapamicina) | Everolimus $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]<br>Sirolimus $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con everolimus/sirolimus[c]. |
| **Fármacos que regulan los lípidos** | | |
| Atorvastatina | Atorvastatina $C_{max}$ ↔ a ↑↑, AUC ↑ a ↑↑ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a atorvastatina[c]. Puede ser necesario reducir la dosis de atorvastatina. |
| Lomitapida | Lomitapida $C_{max}$ (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lomitapida, tales como hepatotoxicidad y reacciones gastrointestinales severas. |
| Lovastatina<br>Simvastatina | Lovastatina $C_{max}$ ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑<br>Simvastatina $C_{max}$ | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones |

| | | |
|---|---|---|
| | ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ | adversas relacionadas con lovastatina/simvastatina, tales como miopatía, rabdomiolisis y anormalidades de las enzimas hepáticas. |
| **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos** | | |
| Meloxicam | Meloxicam $C_{max}$ ↓↓, AUC ↓ | Usar con precaución, monitorear la reducción de la eficacia de meloxicam, puede ser necesario adaptar la dosis de meloxicam. |
| **Fármacos respiratorios** | | |
| Salmeterol | Salmeterol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con salmeterol[c]. |
| **ISRS, Antidepresivos tricíclicos y antidepresivos relacionados** | | |
| Reboxetina<br>Venlafaxina | Reboxetina $C_{max}$ (↔), AUC (↑)[a]<br>Venlafaxina $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a reboxetina/venlafaxina[c], puede ser necesario reducir la dosis de reboxetina/venlafaxina. |
| **Fármacos urológicos** | | |
| Avanafil | Avanafil $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo relacionado con avanafil, tales como priapismo, problemas visuales y pérdida repentina de la audición. |
| Dapoxetina | Dapoxetina $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dapoxetina, tales como hipotensión ortostática y efectos oculares. |
| Darifenacina<br>Vardenafil | Darifenacina $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑ a ↑↑↑↑)[a]<br>Vardenafil $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con darifenacina/vardenafil[oc]. |
| Dutasterida<br>Imidafenacin<br>Oxibutynina<br>Sildenafilo (disfunción eréctil)<br>Tadalafilo (disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna)<br>Tolterodina<br>Udenafilo | Incrementa la concentración de dutasterida (grado desconocido)[a,b]<br>Imidafenacina $C_{max}$ ↑, AUC ↑<br>Incrementa la concentración de oxibutinina ↑[b]<br>Sildenafilo $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas al fármaco urológico[c], puede ser necesario reducir la dosis del fármaco urológico; consulte la información para prescripción de dutasterida para tomar acciones específicas.<br>(Para sildenafilo y tadalafilo, ver también Fármacos cardiovasculares, Fármacos Misceláneos y otras sustancias) |

| | | |
|---|---|---|
| | Tadalafilo $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a]<br><br>Tolterodina $C_{max}$ (↑ a ↑↑), AUC (↑↑)[a] en metabolizadores pobres de CYP2D6<br>Udenafilo $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | |
| Fesoterodina | Fesoterodina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] | Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática renal o hepática moderada a severa, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fesoterodina, tales como efectos anticolinérgicos severos.<br>Usar con precaución en otros pacientes: vigilar las reacciones adversas a fesoterodina[c], puede ser necesario reducir la dosis de fesoterodina. |
| Solifenacina | Solifenacina $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática moderada a severa, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con solifenacina, tales como efectos anticolinérgicos y prolongación de QT.<br>Usar con precaución en otros pacientes, monitorear las reacciones adversas a solifenacina[c], puede ser necesario reducir la dosis de solifenacina. |
| **Fármacos misceláneos y Otras sustancias** | | |
| Alitretinoina (oral)<br>Cabergolina<br>Cannabinoides<br>Cinacalcet | Alitretinoina $C_{max}$ (↑), AUC (↑)[a]<br>Cabergolina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]<br>Incrementa la concentración de cannabinoides, grado desconocido pero probable (↑↑)[a]<br>Cinacalcet $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a alitretinoina/ cabergolina/cannabinoides/cinacalcet[c]; puede ser necesario reducir la dosis de alitretinoina/ cabergolina/cannabinoides/cinacalcet. |
| Colchicina | Colchicina $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑)[a] | Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, durante y por |

| | | |
|---|---|---|
| | | 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina, tales como disminución del gasto cardiaco, arritmias cardiacas, dificultad respiratoria y depresión de la médula ósea. No se recomienda en otros pacientes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina[c]. |
| Eliglustat | CYP2D6 EMs: Eliglustat $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] Se esperan incrementos mayores en IMs/PMs de CYP2D6 y en casos de coadministración con un inhibidor de CYP2D6. | Contraindicado en EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 / IMs y PMs de CYP2D6, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eliglustat, tales como prolongación del PR, QTc y/o intervalo cardiaco QRS, y arritmias cardiacas. Usar con precaución en EMs de CYP2D6, monitorear las reacciones adversas a eliglustat[c], puede ser necesario reducir la dosis de eliglustat. |
| Alcaloides del cornezuelo del centeno | Incrementa la concentración de alcaloides del cornezuelo del centeno (grado desconocido)[a,b] | Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides del cornezuelo del centeno, tales como ergotismo. (ver también *Fármacos antimigraña*) |
| Galantamina | Galantamina $C_{max}$ (↑), AUC[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas de galantamina[c]. Puede ser necesario reducir la dosis de galantamina. |
| Ivacaftor | Ivacaftor $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a ivacaftor[c], puede ser necesario reducir la dosis de ivacaftor. |
| Lumacaftor/Ivacaftor | Ivacaftor $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] Lumacaftor $C_{max}$ (↔), AUC (↔)[a] Disminuye la concentración de itraconazol, grado desconocido pero probable ↓↓↓ | No se recomienda a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de itraconazol puede reducirse y se puede incrementar el riesgo de las reacciones adversas relacionadas con ivacaftor[c]. |

| | | |
|---|---|---|
| Antagonistas de receptores de vasopresina | | |
| Conivaptan<br>Tolvaptan | Conivaptan $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]<br>Tolvaptan $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] | No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Incremento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con conivaptan/ tolvaptan[c]. |
| Mozavaptan | Mozavaptan $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑ | Usar con precaución, monitorear las reacciones adversas a mozavaptan[c], puede ser necesario reducir la dosis de mozavaptan. |

* Los inhibidores de CYP3A4 (incluyendo itraconazol) pueden incrementar las concentraciones de los anticonceptivos hormonales sistémicos.
EMs: metabolizadores extensos; IMs: metabolizadores intermedios, PMs: metabolizadores pobres; TdP: Torsade de Pointes
Nota:
Incremento promedio:
↑: <100% (es decir, < 2 veces);
↑↑: 100-400% (es decir, ≥ 2 veces a < 5 veces);
↑↑↑: 400-900% (es decir, ≥ 5 veces y < 10 veces);
↑↑↑↑: ≥ 10 veces;
Disminución promedio:
↓: < 40%;
↓↓: 40-80%;
↓↓↓: > 80%;
Sin efecto: ↔;
Para el efecto (columna central), se describe el nombre del fármaco patrón, aun cuando el efecto está relacionado con la fracción activa o el metabolito activo de un profármaco.
[a] Para fármacos con flechas entre paréntesis, la evaluación se basó en el mecanismo de interacción y en la información clínica de la interacción de fármacos con ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o inhibidores de glicoproteína P o BCRP, técnicas de modelado, reportes de caso y/o datos *in vitro*. Para los otros fármacos listados, la evaluación se basó en la información clínica de la interacción de fármacos con itraconazol.
[b] Los parámetros farmacocinéticos no estuvieron disponibles.
[c] Por favor consultar la información para prescripción correspondiente para información sobre las reacciones adversas relacionados con el fármaco.

La administración concomitante de itraconazol con *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan) puede disminuir la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxi-itraconazol a tal grado que la eficacia puede ser reducida.

**Población Pediátrica**

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

## Embarazo y lactancia y fertilidad

### Embarazo

SPORANOX® no debe ser usado durante el embarazo excepto en casos potencialmente fatal donde el beneficio potencial para la madre sopese el daño potencial para el feto (ver sección *Contraindicaciones*).

Estudios en animales, itraconazol ha mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección *Información Pre-Clínica*).

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

Información epidemiológica sobre la exposición de SPORANOX® durante el primer trimestre del embarazo – principalmente en pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo para candidiasis vulvovaginal – no mostró un incremento en el riesgo de malformaciones comparado con sujetos de control no expuestos a algún teratógeno conocidos. En un modelo con rata se demostró que itraconazol cruza la placenta.

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil que están tomando SPORANOX® cápsulas deben usar precauciones anticonceptivas. La anticoncepción altamente efectiva debe ser continua hasta el periodo menstrual siguiente a la finalización de la terapia con SPORANOX®.

### Lactancia

Una cantidad muy pequeña de itraconazol se excreta en la leche humana. Por lo tanto, los beneficios esperados del tratamiento con SPORANOX® solución oral deben sopesarse contra el potencial riesgo de la lactancia. En caso de duda, la paciente no debe dar de lactar.

### Fertilidad

Consulte la *Información Preclínica* para información de fertilidad *en animales* relevante para itraconazol e hidroxipropil-β-ciclodextrina.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinas. Cuando se conducen vehículos y se opera maquinaria, la posibilidad de reacciones adversas tales como mareos, trastornos visuales y pérdida de la audición (ver sección *Reacciones Adversas*.), que pueden ocurrir en algunos casos, se debe tomar en consideración.

**Reacciones Adversas**

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de itraconazol basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con itraconazol no puede establecerse de forma confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con las tasas en los estudios clínicos de otros fármacos y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

***Estudios Clínicos***

La seguridad de SPORANOX® solución oral fue evaluada en 889 pacientes que participaron en seis estudios clínicos doble ciego y cuatro estudios clínicos abiertos. De los 889 pacientes tratados SPORANOX® solución oral, 624 pacientes fueron tratados con SPORANOX® solución oral durante los estudios doble ciego. Todos los 889 pacientes recibieron al 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 por el ≥ 1% de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos estudios clínicos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por ≥ 1% de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 estudios clínicos**

| **Clase sistema/órgano**<br>**Reacción Adversa** | **SPORANOX®**<br>**Solución oral**<br>**%**<br>**(N=889)** |
|---|---|
| **Trastornos del sistema nervioso** | |
| Dolor de cabeza | 3.6 |
| Disgeusia | 1.5 |
| Mareo | 1.1 |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | |
| Tos | |
| **Trastornos gastrointestinales** | |
| Diarrea | 9.1 |
| Nausea | 8.2 |
| Vómito | 5.2 |
| Dolor abdominal | 4.5 |
| Dispepsia | 1.0 |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | |
| Erupción | 2.5 |
| **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración** | |
| Pirexia | 5.2 |

Las reacciones adversas que ocurrieron en < 1% de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos estudios clínicos están listadas en la Tabla 2

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

| **Clase sistema/órgano**<br>Reacción Adversa |
|---|
| **Trastornos del sistema linfático y de la sangre** |
| Leucopenia |
| Trombocitopenia |
| **Trastornos del sistema inmune** |
| Hipersensibilidad |
| **Trastornos del metabolismo y la nutrición** |
| Hipocalemia |
| **Trastornos del sistema nervioso** |
| Hipoestesia |
| Neuropatía periférica |
| Parestesia |
| **Trastornos del oído y del laberinto** |
| Tinnitus |
| **Trastornos cardiacos** |
| Insuficiencia cardiaca |
| **Trastornos gastrointestinales** |
| Estreñimiento |
| **Trastornos hepatobiliares** |
| Insuficiencia hepática |
| Hiperbilirrubinemia |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** |
| Prurito |
| Urticaria |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo** |
| Artralgia |
| Mialgia |
| **Trastornos del sistema reproductivo y la mama** |
| Trastorno menstrual |
| **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración** |
| Edema |

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales asociadas con itraconazol que han sido reportadas en estudios 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 las vías respiratorias superiores, rinitis

**Trastornos del sistema linfático y de la sangre**: Granulocitopenia

**Trastornos del sistema inmune**: Reacción anafilactoide

**Trastornos del metabolismo y la 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 mediastínicos**: Edema pulmonar, disfonía

**Trastornos gastrointestinales**: Trastorno gastrointestinal, flatulencia

**Trastornos hepatobiliares**: Hepatitis, ictericia, función hepática anormal

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo**: Erupción eritematosa, hiperhidrosis

**Trastornos renales y urinarios**: Insuficiencia renal, polaquiuria, incontinencia urinaria

**Trastornos del sistema reproductivo y de la mama**: Disfunción eréctil

**Trastornos generales y condiciones en el lugar de la 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 la sangre, incremento de lactato deshidrogenasa en la sangre, incremento de urea en la sangre, incremento de la gama-glutamiltransferasa, incremento de la enzima hepática, análisis urinario anormal.

**Pediatría**

La seguridad del SPORANOX® solución oral fue evaluado en 250 pacientes pediátricos de 6 meses y 14 años de edad que participaron en cinco estudios clínicos abiertos. 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.

Basado en los datos de seguridad agrupados de estos estudios clínicos, las reacciones adversas reportadas muy comúnmente en los pacientes pediátricos fueron vómito (36.0%), pirexia (30.8%), diarrea (28.4%), Inflamación de la mucosa (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 los pacientes pediátricos es similar a las observadas en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en los pacientes pediátricos.

**Datos posteriores a la comercialización**

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). En la tabla, se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

| | |
|---|---|
| Muy frecuente | ≥ 1/10 |
| Frecuente | ≥ 1/100 y < 1/10 |
| Poco frecuente | ≥ 1/1000 y < 1/100 |
| Raro | ≥ 1/10000 y < 1/1000 |
| Muy raro | < 1/10000, incluyendo reportes aislados |

En la Tabla 3, las reacciones adversas se muestran por categoría de frecuencia basado en las tasas de reportes espontáneos.

**Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización SPORANOX® por categoría de frecuencia estimada de las tasas de reportes espontáneos**

| | |
|---|---|
| **Trastornos del sistema inmune** | |
| *Muy raro* | Enfermedad del suero, edema angioneurótico, reacción anafiláctica |
| **Trastornos del metabolismo y la nutrición** | |
| *Muy raro* | Hipertrigliceridemia |
| **Trastornos del sistema nervioso** | |
| *Muy raro* | Temblor |
| **Trastornos oculares** | |
| *Muy raro* | Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa) |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | |
| *Muy raro* | Pérdida auditiva temporal o permanente |
| **Trastornos cardiacos** | |
| *Muy raro* | Insuficiencia cardiaca congestiva |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | |
| *Muy raro* | Disnea |

| | |
|---|---|
| **Trastornos gastrointestinales** | |
| *Muy raro* | Pancreatitis |
| **Trastornos hepatobiliares** | |
| *Muy raro* | Hepatotoxicidad grave (incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal) |
| **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo** | |
| *Muy raro* | Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, alopecia, fotosensibilidad |
| **Investigaciones** | |
| *Muy raro* | Incremento de creatinina fosfoquinasa en la sangre |

**Sobredosis**

Síntomas y signos

En general, los eventos adversos reportados con sobredosis han sido consistentes con aquellos reportados por el uso de itraconazol (ver sección *Reacciones Adversas.)*

**Tratamiento**

En el caso de una sobredosis, se deben emplear medidas de soporte. Itraconazol no puede ser removido por hemodiálisis.

Se recomienda contactar a un centro de control de intoxicaciones para determinar las recomendaciones más recientes para el manejo de una sobredosis.

No está disponible un antídoto específico.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: Antimicótico para uso sistémico, derivados triazólicos, código ATC: JO2A C02.

**Mecanismo de acción**

Estudios *in vitro* han demostrado que itraconazol perjudica la síntesis de ergosterol en las células micóticas. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular en los hongos. El deterioro de su síntesis finalmente resulta en un efecto antimicótico.

**Relación farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD)**

Es poco entendida la relación PK/PD para itraconazol, y para los triazoles en general.

**Efectos farmacodinámicos**

**Microbiología**

El itraconazol, un derivado triazólico, tiene un amplio espectro de actividad.

Para itraconazol, los puntos de corte se han establecido por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) solamente para *Candida* spp. a partir de infecciones micóticas superficiales (CLSI M27-A2). Los puntos de corte CLSI son como siguen: susceptible ≤ 0.125; susceptible, dosis-dependiente 0.25-0.5 y resistente ≥ 1 µg/mL. No se han establecido puntos de corte interpretativos por CLSI para los hongos filamentosos.

Se han establecido los puntos de corte por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por sus siglas en inglés) de itraconazol para *Aspergillus flavus, A. fumigatus, A. nidulans* y *A. terreus*, y son los siguientes: susceptible ≤ 1 mg/L, resistente > 2 mg/L. Aún deben establecerse los puntos de corte de itraconazol para *Candida* spp.

Los estudios *in vitro* demuestran que el itraconazol inhibe el crecimiento de un amplio rango de hongos patógenos para los humanos a concentraciones usualmente < 1 µg/mL. Estos incluyen:

*Candida* spp. (incluyendo *Candida albicans, Candida tropicalis, Candida parapsilosis* y *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis, Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., incluyendo *H. capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffei, Sporothrix schenckii* y *Trichosporon* spp. El itraconazol también mostró actividad *in vitro* contra *Epidermophyton floccosum, Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsoporum* spp., *Pseudallescheria boydii, Trichopyton* spp. y varias otras levaduras y hongos.
La *Candida krusei,* la *Candida glabrata* y la *Candida guillermondi* son generalmente las especies de *Candida* menos susceptibles, y algunas cepas muestran resistencia inequívoca al itraconazol *in vitro*.

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

La resistencia a azoles parece desarrollarse lentamente y es a menudo el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que se han descrito son la sobre-expresión del ERG11, el cual codifica la enzima diana 14α-demetilasa, mutaciones puntuales en el ERG11 pueden conducir a una disminución en la afinidad por la diana y/o una sobre-expresión de los trasportadores causando un flujo de salida incrementado. Se ha observado resistencia cruzada entre los miembros de la clase de los azoles dentro de *Candida* spp., aunque la resistencia de un miembro de la clase no necesariamente confiere resistencia a otros azoles. Se han reportado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes al itraconazol.

**Propiedades farmacocinéticas**

**Itraconazol**

***Características farmacocinéticas generales***

La concentración plasmática máxima se alcanza dentro de 2.5 horas después de la administración de la solución oral. Como una consecuencia de la farmacocinética no lineal, el itraconazol se acumula en el plasma durante dosificaciones múltiples. Las concentraciones en el estado estacionario por lo general se alcanzan aproximadamente dentro de los 15 días, con valores de $C_{max}$ y AUC de 4 a 7 veces mayor que aquellas observadas después de una única dosis. En el estado estacionario los valores de la $C_{max}$ de aproximadamente 2 µg/mL se alcanzan después de la administración oral de 200 mg una vez al día. La vida media terminal de itraconazol por lo general varía de 16 a 28 horas después de una sola dosis y se incrementa de 34 a 42 horas con dosificaciones repetidas. Una vez que el tratamiento se detiene, la concentración plasmática de itraconazol disminuye a una concentración casi indetectable dentro de los 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento. La depuración plasmática total promedio de Itraconazol después de la administración intravenosa es 278 mL/min. La depuración de Itraconazol disminuye a dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable.

***Absorción***

El itraconazol es rápidamente absorbido después de la administración de la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol se alcanzan dentro de las 2.5 horas después de la administración de la solución oral bajo condiciones de ayuno. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol en condiciones de alimentación es alrededor de 55% e incrementa en 30% cuando la solución oral se toma en condiciones de ayuno.

La exposición a itraconazol es mayor con la solución oral que con la formulación en cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

### *Distribución*

La mayoría de itraconazol en el plasma está unido a la proteína (99.8%), siendo la albúmina el principal componente de unión (99.6% para el metabolito hidroxi). También tiene una marcada afinidad por los lípidos. Solo 0.2% del itraconazol en el plasma se encuentra como fármaco libre. Itraconazol se distribuye en un amplio volumen aparente en el cuerpo (> 700L), sugiriendo amplia distribución en los tejidos. Se encontraron concentraciones en el pulmón, riñón, hígado, hueso, estomago, bazo y músculos que son dos a tres veces mayor que las concentraciones correspondientes en el plasma, y la absorción en los tejidos queratinosos, en particular la piel, es hasta cuatro veces mayor. 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*

El itraconazol es metabolizado extensamente por el hígado en un gran número de metabolitos. Estudios *in vitro* han demostrado que el CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo de itraconazol. El principal metabolito es el hidroxi-itraconazol, que tiene una actividad antimicótica *in vitro* comparable a la del itraconazol; aunque las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el doble de las del itraconazol.

### *Excreción*

El itraconazol es excretado principalmente como un metabolito inactivo en la orina (35%) y en las heces (54%) dentro de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el recuento del metabolito activo hidroxi-itraconazol es menos del 1% de una dosis intravenosa. basado en una dosis oral radiomarcada, la excreción fecal del fármaco no modificado varía del 3% al 18% de la dosis.

Como la redistribución de itraconazol desde los tejidos queratinosos parece ser despreciable, la eliminación de itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. Contrario al plasma, la concentración en la piel persiste por 2 a 4 semanas después de discontinuar un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de la uña – donde el itraconazol puede ser detectado tan pronto como 1 semana después de iniciar el tratamiento – al menos seis meses después del finalizar un periodo de tratamiento de 3 meses.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia hepática*

Itraconazol es predominantemente metabolizado en el hígado. Un estudio farmacocinético fue conducido en 6 sujetos sanos y 12 sujetos cirróticos a quienes se

les administró una dosis única de 100-mg de itraconazol en cápsula. Una reducción estadísticamente significativa en la $C_{max}$ promedio (47%) y un incremento duplicado en la vida media de eliminación (37 ± 17 horas frente a 16 ± 5 horas) de itraconazol se notaron en los sujetos cirróticos en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la exposición general a itraconazol, basada en el AUC fue similar en los pacientes cirróticos y en los sujetos sanos. No hay datos disponibles en pacientes cirróticos durante el uso a largo plazo de itraconazol (ver sección *Posología y administración y Advertencias y precauciones*).

***Insuficiencia renal***

Están disponibles datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Un estudio farmacocinético usando una dosis única de 200-mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50-mg) fue conducido en tres grupos de pacientes con insuficiencia 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, basada en AUC, fue ligeramente reducida comparada con los parámetros de población normal. Este estudio no demuestra ningún efecto significante de hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua en la farmacocinética del itraconazol ($T_{max}$, $C_{max}$, y $AUC_{0-8h}$). Los perfiles concentración plasmática-frente a el tiempo mostró una amplia variación interindividual en todos los tres grupos.

Después de una dosis intravenosa única, las vidas medias terminales promedio de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (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 promedios 42-49 horas frente a 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos respectivamente). La exposición general a itraconazol, basado en el 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.

No están disponibles datos en pacientes con insuficiencia renal durante el uso a largo plazo de itraconazol. La diálisis no tiene efecto en la vida media o en la depuración de itraconazol o hidroxi-itraconazol. (ver también *Dosificación y Administración* y *Advertencias y Precauciones).*

***Pediatría***

Están disponibles datos limitados de farmacocinética sobre el uso de itraconazol en población pediátrica. Se realizaron estudios clínicos de farmacocinética en niños y adolescentes entre 5 meses y 17 años de edad con itraconazol cápsulas, solución oral o formulación intravenosa. Las dosis individuales con la formulación en cápsula y solución oral oscilaron 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 como una única 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 produjeron concentraciones máximas y mínimas comparables a la dosis única diaria para adultos. No se observó dependencia de la edad significativa para AUC de itraconazol y la depuración corporal total, mientras que se observaron débiles asociaciones entre la edad y el volumen de distribución de itraconazol, $C_{max}$ y la tasa de eliminación terminal. Parece que la depuración aparente de Itraconazol y el volumen de distribución están relacionados con el peso.

**Hidroxypropil-ß-Ciclodextrina**

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

## INFORMACIÓN PRECLÍNICA

### Itraconazol

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

Los estudios de toxicidad oral aguda con itraconazol en ratones, ratas, cobayos y perros indican un amplio margen de seguridad (8 a 38 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD, por sus siglas en inglés] basado en mg/m$^2$). Los estudios de toxicidad oral sub(crónico) en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos diana: corteza suprarrenal, hígado y sistema de fagocitos mononucleares, así como trastornos del metabolismo de los lípidos presentándose como células de xantoma en varios órganos.

A altas dosis de 40 y 80 mg/kg/día en ratas (2 a 4 veces la MRHD basado en mg/m$^2$), las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal mostraron una inflamación reversible con hipertrofia celular de la zona reticular y fasciculada, que a veces se asoció con un adelgazamiento de la zona glomerular. Se encontraron cambios hepáticos reversibles a 40 y 160 mg/kg/día. Se observaron ligeros cambios en las células sinusoidales y la vacuolización de los hepatocitos, este último indicando disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del fagosistema mononuclear se caracterizaron principalmente por macrófagos con material proteínico incrementado en varios tejidos parenquimatosos.

Se observó una menor densidad mineral ósea general en perros jóvenes después de la administración crónica de itraconazol. No se observó toxicidad con hasta 20 mg/kg (4 veces la MRHD basado en mg/m$^2$).

En tres estudios de toxicología utilizando ratas, itraconazol indujo defectos óseos. Los defectos inducidos incluyeron reducción de la actividad de la placa ósea, adelgazamiento de la zona compacta de los huesos largos e incremento de la fragilidad ósea.

**Carcinogenicidad y Mutagenicidad**

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones hasta con 20 y 80 mg/kg, respectivamente. Sin embargo, en ratas machos a dosis de 80 mg/kg (4 veces la MRHD basado en mg/m$^2$) hubo una mayor incidencia de sarcoma de tejido blando, lo que se atribuye al incremento de las reacciones inflamatorias crónicas no neoplásicas del tejido conectivo como consecuencia de los niveles elevados de colesterol y la colesterolosis en el tejido conectivo.

No existen indicios de un potencial mutagénico de itraconazol.

**Toxicología reproductiva**

Se encontró que itraconazol causó un incremento relacionado con la dosis de la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a 40, 80 y 160 mg/kg (1, 2 y 8 veces la MRHD basado en mg/m$^2$). En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos mayores; en ratones, consistió en encefaloceles y macroglosia. La malformación esquelética observada en ratas se puede deber a la toxicidad materna. No se encontraron efectos teratogénicos en conejos con una dosis de hasta 80 mg/kg (9 veces la MRHD basado en mg/m$^2$).

**Fertilidad**

No existe evidencia de una influencia primaria en la fertilidad bajo tratamiento con itraconazol.

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

Estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas en ratones, ratas y perros indican un margen amplio de seguridad después de la administración oral e intravenosa de HP-β-CD. La mayoría de los efectos fueron adaptativos en su naturaleza (cambios histológicos en el tracto urinario, ablandamiento de las heces relacionado con la retención osmótica de agua en el intestino grueso, activación del sistema fagocítico mononuclear) y mostraron buena reversibilidad.

Ocurrieron cambios hepáticos leves con dosis de aproximadamente 30 veces que la dosis humana propuesta de HP-β-CD.

El tratamiento oral en perros Beagle jóvenes con HP-β-CD con 1200 mg/kg por un período de hasta 13 semanas con un período de recuperación de 4 semanas fue clínicamente bien tolerado sin efectos notables cuando se comparó con animales de control en el laboratorio o con exámenes histopatológicos.

**Carcinogenicidad y mutagenicidad**

No se evidenció actividad principal de carcinogenicidad en el estudio de carcinogenicidad con ratones. En el estudio de carcinogenicidad con ratas, se observó un incremento en la incidencia de neoplasias en el intestino grueso (a 5.000 mg/kg/día) y en el páncreas exocrino (desde 500 mg/kg/día). Basado en el cálculo de una dosis equivalente para humano normalizado por 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 mayor de adenocarcinomas en el intestino grueso se relacionó con la hipertrófica/hiperplásica y los cambios inflamatorios en la mucosa colónica causados por el HP-β-CD-inducida incrementaron las fuerzas osmóticas y se consideran ser de relevancia clínica baja. El desarrollo de los tumores pancreáticos está relacionado con la acción mitógena de la colecistoquinina en ratas. Este hallazgo no se observó en el estudio de carcinogenicidad con ratones, ni en un estudio de toxicidad de 12 meses con perros o en un estudio de toxicidad de 2 años con monos cynomolgus. No existe evidencia que la colecistoquinina tenga una acción mitógena en el hombre. Sin embargo, no se aplica la relevancia clínica de estos hallazgos.

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.

**Toxicología reproductiva**

El HP-β-CD no tiene efecto embriotóxico directo ni teratogénico.

**Fertilidad**

El HP-β-CD no tiene efecto anti-fértil.

## INFORMACIÓN FARMACEUTICA

### Lista de Excipientes

Caramelo, sabor cereza 1, sabor cereza 2, ácido clorhídrico, hidroxipropil-β-ciclodextrina, propilenglicol, agua purificada, hidróxido sódico, sacarina sódica, sorbitol.

### Incompatibilidades

Ninguna conocida

### Vida útil

24 meses después de fabricado
1 mes después de destapar el frasco
Ver la fecha de expira en el envase exterior.

### Condiciones de almacenamiento

Almacenar a temperatura menor de 25°C. Conservar en su empaque original, proteger de la luz y la humedad.
Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

### Naturaleza y contenido del envase

SPORANOX® solución oral está disponible en frascos de vidrio de 150 mL. con una tapa de polipropileno resistente a los niños y un linner de LDPE. Reg. San. INVIMA 2009M-13998-R1

### Instrucciones de uso y manipulación

SPORANOX® solución oral se distribuye en botellas con tapa a prueba de niños y debe abrirse de la siguiente manera: empuje la tapa rosca plástica hacia abajo mientras la gira en sentido contrario a las agujas del reloj.

Con SPORANOX® solución oral se proporciona una medida dosificadora. Administre la medida dosificadora justo como se apoya sobre la botella. Asegúrese de que el lado con la graduación (el lado que contiene menos) sea el más alto; ese es el lado que tiene que llenar. Cuando la flecha en el lado apunta hacia arriba, el lado correcto es más alto.



**TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO**

JANSSEN CILAG S.A.
Avenida Calle 26 No.69-76, Edificio Elemento, Torre 2, Piso 7, Bogotá D.C.

**VERSION DEL TEXTO**

CCDS 29 junio 2018