



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ITRACONAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico
Código ATC: J02AC.02

3.1. Farmacodinamia

El itraconazol es un antimicótico triazol-derivado sintético con actividad fungistática. Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción, se postula que en organismos susceptibles inhibe la enzima (esterol-14-alfa-desmetilasa) que convierte al lanosterol en ergosterol, constituyente esencial de la pared celular del hongo. Dicha interferencia da lugar a una estructura inestable y altamente permeable que permite la salida o pérdida de elementos intracelulares vitales (como aminoácidos y potasio) e impide la entrada o captación de precursores de ADN, lo que compromete el metabolismo, crecimiento y multiplicación del patógeno.

El itraconazol ha demostrado actividad *in vitro* e *in vivo* frente a microorganismos como: *Aspergillus spp.* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. terreus*), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*), *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*, *Microsporum spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral el itraconazol se absorbe en el tracto gastrointestinal y genera concentraciones séricas pico en 2-5 horas. Su biodisponibilidad es máxima (55%) cuando se administra junto con las comidas.

Se une a proteínas en un 99,8% y se distribuye ampliamente al organismo (Vd: >700 L) alcanzando en algunos tejidos como: pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo, concentraciones 2 o 3 veces superiores a las





plasmáticas. En piel pueden ser hasta 4 veces mayores. Se excreta en la leche materna y (en animales de experimentación) atraviesa la placenta.

Se metaboliza extensamente en el hígado mediante CYP3A4 dando lugar a productos diversos, de los cuales el más abundante (hidroxi-itraconazol) exhibe una actividad antifúngica similar a la de la molécula original y alcanza niveles séricos 2 veces más elevados. Los demás metabolitos son inactivos.

Un 35% de la dosis administrada es excretada como metabolitos inactivos en la orina (junto a 0,03% de itraconazol inalterado) y alrededor de un 54% con las heces (junto a un 3 - 18% de itraconazol intacto).

Su vida media es de 64 horas y la del metabolito activo (hidroxi-itraconazol) 56 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El itraconazol no resultó carcinogénico en ratones expuestos por 23 meses a dosis orales 10 veces superiores a las usadas en humanos. Sin embargo, en ratas machos con dosis 3 veces superiores a las usadas en humanos se registró un ligero incremento en la incidencia de sarcomas de tejido blando. Se presume, no obstante, que dicha anomalía pudo ser debida a la hipercolesterolemia resultante de la administración crónica del fármaco, que constituye una respuesta característica en las ratas, pero no en caninos ni en humanos. En otro estudio, la administración a ratas hembras de dosis 6.25 veces superiores a las usadas en humanos produjo un incremento, aunque no estadísticamente significativo, en la incidencia de carcinoma de células escamosas en pulmón.

Los ensayos de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* realizados resultaron negativos.

Los estudios de reproducción revelaron teratogenicidad en ratas (malformaciones esqueléticas) con dosis de itraconazol 5-20 veces superiores a las usadas en humanos y en ratones (encefalocele y macroglosia) con dosis 10 veces superiores. Aunque no se evidenciaron alteraciones de la fertilidad en ratas hembras y machos con dosis 5 veces superiores a las usadas en humanos, al cuadruplicar la dosis hubo toxicidad materna, incluyendo muerte de los animales.

4. INDICACIONES

Tratamiento de las Dermatofitosis cutáneas: tiña corporis, tiña cruris, tiña pedis y tiña manum.

Tratamiento de las pitiriasis versicolor.

Tratamiento de las candidiasis vulvovaginal.





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y niños mayores de 12 años:

Dermatofitosis:

- *Tinea corporis* y *Tinea cruris*: 100 mg 1 vez/día por 15 días.
- *Tinea manus* y *Tinea pedis*: 100 mg 1 vez/día por 30 días.

Pitiriasis versicolor: 200 mg 1 vez/día por 7 días.

Candidiasis vulvovaginal: 200 mg 2 veces/día por 1 día.

5.2. Dosis máxima diaria

400 mg/día.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se ha descrito la necesidad de ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustar la dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años): No se ha descrito la necesidad de ajustar la dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, junto con las comidas y a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raras: Leucopenia.

Frecuencia no conocida: Neutropenia, trombocitopenia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos, diarrea, gastritis, constipación, dispepsia, disgeusia, anorexia, flatulencia.

Raras: Anorexia, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, incrementos de transaminasas.

Raras: Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuencia no conocida: Disfunción hepática, hepatitis, falla hepática aguda.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Hipopotasemia, hipertrigliceridemia.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Polaquiuria.

Frecuencia no conocida: Incontinencia urinaria.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Edema.

Raras: Hipertensión.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareos, parestesia.

Raras: Hipoestesia, somnolencia, depresión.

Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica.

Trastornos respiratorios

Raras: Disnea.

Frecuencia no conocida: Rinitis, edema pulmonar, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos músculo-esqueléticos

Frecuencia no conocida: Mialgia, artralgia.





Trastornos del oído y laberinto

Frecuencia no conocida: Pérdida transitoria o permanente de la audición.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, diplopía.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Trastornos menstruales.

Frecuencia no conocida: Disfunción eréctil, ginecomastia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema.

Poco frecuentes: Urticaria, prurito, alopecia.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas, angioedema, enfermedad del suero.

Trastornos generales

Poco frecuentes: Fatiga.

Raras: Fiebre.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos."

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Dado que el Itraconazol inhibe selectivamente a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, podría incrementar los niveles séricos y el consecuente riesgo de toxicidad de medicamentos cuyo metabolismo depende de esta enzima, entre los cuales cabe





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

mencionar: antiarrítmicos (como: Quinidina y Disopiramida), antineoplásicos (como: alcaloides de la vinca y Busulfán), alcaloides del ergot (como: Ergotamina y Dihidroergotamina), benzodiazepinas (como: Alprazolam, Midazolam y Triazolam), bloqueantes de los canales de calcio (como: Nifedipina y Verapamilo), glucocorticoides (como: Budesonida, Dexametasona y Metilprednisolona), hipoglucemiantes orales, inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (como: Atorvastatina, Simvastatina y Lovastatina), inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (como: Sildenafil, Vardenafil y Tadalafil), inhibidores de la proteasa del VIH (como: Indinavir, Ritonavir y Saquinavir), inmunosupresores (como: Ciclosporina, Tacrolimus y Sirolimus) y otros agentes también sustratos de la CYP3A4 (como: Alfentanilo, Astemizol, Buspirona, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprida, Fentanilo y Rifabutina).

Inhibidores de CYP3A4 (como Eritromicina y Claritromicina) pueden disminuir el metabolismo del Itraconazol y, como resultado, aumentar sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas. Por el contrario, inductores de la CYP3A4 (como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Fenobarbital y Fenitoína), podrían reducir los niveles séricos del Itraconazol y comprometer su eficacia terapéutica.

El Itraconazol puede elevar las concentraciones plasmáticas de Digoxina y sus consecuentes efectos adversos presumiblemente debido a la inhibición de la proteína transportadora glicoproteína-P, de la cual la Digoxina es sustrato.

Agentes que disminuyen el pH gástrico (como: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H₂) pueden reducir la absorción del Itraconazol y, con ello, sus niveles plasmáticos.

El Itraconazol puede potenciar el efecto anticoagulante de la Warfarina. Se desconoce el mecanismo.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes a los que se le administra Itraconazol se han descrito casos graves y ocasionalmente fatales de toxicidad hepática. Por ello, durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente la función hepática y, ante la sospecha o evidencia de alguna alteración, suspender de inmediato la administración, realizar las pruebas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

diagnósticas pertinentes y establecer las medidas terapéuticas que correspondan. Así mismo, se debe instruir a los pacientes a interrumpir el tratamiento y procurar asistencia médica si se presentan: náuseas, fatiga, anorexia, letargia, prurito, coloración amarilla en los ojos o la piel, orina oscura y/o dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, dado que podría constituir el pródromo de una hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

Con el uso de itraconazol se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Su ocurrencia resulta más frecuente en pacientes que reciben dosis de 400 mg/día, aunque se ha observado también con dosis menores. A objeto de minimizar su posibilidad se ha recomendado evitar el uso de itraconazol en pacientes con historia o evidencia de insuficiencia cardiaca, salvo en situaciones críticas en las que los beneficios esperados del tratamiento superen claramente al riesgo potencial. A tales efectos, se debe considerar la gravedad de la infección, el régimen requerido (dosis diaria y duración del tratamiento) y la presencia de factores que predisponen a insuficiencia cardíaca, como: isquemia, trastornos valvulares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción renal y otras condiciones edematosas. Si el itraconazol es considerado necesario en estos pacientes, los mismos deben ser informados sobre los signos y síntomas de la ICC y, así mismo, ser cuidadosamente vigilados durante todo el tratamiento. De llegar a presentarse manifestaciones que sugieran la ICC, se deberá interrumpir de inmediato la medicación.

El itraconazol inhibe selectivamente a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 y, por tanto, podría incrementar los niveles séricos y el consecuente riesgo de toxicidad de fármacos cuyo metabolismo depende de esta enzima (ver: "Interacciones").

Dado que con el uso de itraconazol se han reportado casos de pérdida transitoria o permanente de la audición, los pacientes deben ser advertidos al respecto e instruidos a interrumpir el tratamiento e informar al médico si se presentan trastornos auditivos.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

La seguridad del itraconazol en niños menores de 12 años no ha sido establecida.

Como la experiencia clínica con itraconazol en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en ancianos es limitada y no concluyente, se recomienda





en ellos usar con precaución extrema, sólo en situaciones en las que se considere estrictamente necesario y que el balance riesgo/beneficio justifique.

8.2. Embarazo

En los ensayos experimentales con itraconazol se han registrado daños fetales y no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Durante la fase de post-comercialización del medicamento se han reportado casos aislados de anomalías congénitas (esqueléticas, de las vías urinarias, cardiovasculares y oftalmológicas), alteraciones cromosómicas y malformaciones múltiples, aunque sin evidencia objetiva de una relación causa-efecto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al itraconazol o a los excipientes de la formulación.

Niños menores de 12 años.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Es muy escasa la información disponible relativa a la sobredosificación de itraconazol. En principio, cabe esperar reacciones similares a las reportadas con las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado y catártico salino), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son efectivas para remover el itraconazol absorbido.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTOS DE ESTUCHES Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Niños menores de 12 años.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2017



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

