

FICHA TÉCNICA

Hongoseril

1. Nombre del medicamento

HONGOSERIL, cápsulas

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Por cápsula:

Itraconazol.....100,0 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. Forma farmacéutica

Cápsulas para administración oral.

4. Datos clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamientos de corta duración

HONGOSERIL (itraconazol) cápsulas está indicado en la candidiasis vulvovaginal, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, queratitis fúngica y candidiasis oral.

Tratamientos de larga duración

Hongoseril (itraconazol) cápsulas está indicado en:

- onicomiosis causadas por dermatofitos y candidas,
- en la aspergilosis y candidiasis sistémicas,
- criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica): en pacientes inmunocomprometidos con criptococosis y en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central, HONGOSERIL está indicado únicamente cuando el tratamiento de primera elección ha sido considerado inapropiado o se ha comprobado que es ineficaz,
- histoplasmosis,
- esporotricosis,
- paracoccidioidomicosis,
- blastomicosis y otras micosis sistémicas o tropicales menos frecuentes.

4.2. Posología y modo de administración

Para obtener una máxima absorción, es esencial administrar HONGOSERIL cápsulas inmediatamente después de una comida.

Las cápsulas deben tragarse enteras.

Indicaciones ginecológicas		
Indicaciones	Dosis	Duración del tratamiento
Candidiasis vulvovaginal	200 mg 2 veces/día ó 200 mg 1 vez /día	1 día ó 3 días

Indicaciones dermatológicas /mucosas/ oftalmológicas		
Pitiriasis versicolor	200 mg 1 vez/día	7 días
Dermatofitosis	200 mg 1 vez/día o 100 mg 1 vez/día	7 días o 15 días (1)
Candidiasis oral	100 mg 1 vez/día	15 días (2)
En algunos pacientes inmunocomprometidos, p.ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados, la biodisponibilidad oral de itraconazol puede estar disminuida. Por lo tanto, puede ser necesario doblar las dosis.		
Queratitis fúngica	200 mg 1 vez/día	21 días. La duración del tratamiento deberá ajustarse a la respuesta clínica

(1.) En zonas altamente queratinizadas como tinea pedis plantar y tinea manus palmar se requieren 200 mg dos veces al día durante 7 días, ó 100 mg al día durante 30 días.

• **Onicomicosis:** Se pueden seguir dos pautas de tratamiento diferentes: tratamiento pulsátil o tratamiento continuo.

- **Tratamiento pulsátil** (Ver tabla a continuación):

Un tratamiento pulsátil consiste en la administración de dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces al día) durante una semana.

En las infecciones de las uñas de las manos se recomiendan dos tratamientos pulsátiles, y en las infecciones de las uñas de los pies tres tratamientos pulsátiles. Los tratamientos pulsátiles se separan siempre por intervalos de tres semanas sin tratamiento. La respuesta clínica llegará a evidenciarse con el crecimiento de las uñas, después de la discontinuación del tratamiento.

Lugar de la onicomicosis	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Segundo ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Tercero ciclo pulsátil
Solo las uñas de las manos	Primer ciclo pulsátil	Sin tratamiento con Itraconazol			Segundo ciclo pulsátil				

- **Tratamiento continuo:**

Uñas de los pies con o sin afectación de las uñas de las manos: Dos cápsulas al día (200 mg 1 vez al día) durante 3 meses.

La eliminación de itraconazol de los tejidos de la piel y uñas es más lenta que a partir del plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de finalizar el tratamiento en infecciones cutáneas, y 6 a 9 meses después de terminar el tratamiento en infecciones de las uñas.

Micosis sistémicas (las dosis recomendadas varían según la infección a tratar)

Indicaciones	Dosis	Duración media del tratamiento ¹	Observaciones
Aspergilosis	200 mg 1 vez/día	2 - 5 meses	Aumentar la dosis hasta 200 mg 2 veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Candidiasis	100 - 200 mg 1 vez/día	3 semanas - 7 meses	
Criptococcosis no meníngea	200 mg 1 vez/día	2 meses -1 año	Terapia de mantenimiento: ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.
Meningitis criptocócica	200 mg 2 veces/día		
Histoplasmosis	200 mg 1 vez/día 200 mg 2 veces/día	8 meses	No se dispone de datos sobre eficacia de HONGOSERIL cápsulas a estas dosis de tratamiento de paracoccidioidomicosis en pacientes con SIDA
Esporotricosis	100 mg 1 vez/día	3 meses	
Paracoccidioidomicosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	
Cromomicosis	100 - 200 mg 1 vez/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg 1 vez/día	6 meses	
	200 mg 2 veces/día		

¹ La duración del tratamiento deberá ajustarse dependiendo de la respuesta clínica.

Utilización en niños

Los datos clínicos sobre la utilización de HONGOSERIL cápsulas en pacientes pediátricos son limitados.

HONGOSERIL cápsulas no debe ser utilizado en niños a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Utilización en pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes. (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Poblaciones especiales, insuficiencia hepática)

Utilización en pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes.

4.3. Contraindicaciones

- HONGOSERIL cápsulas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a itraconazol o a alguno de sus excipientes.
- La coadministración de los siguientes fármacos está contraindicado con HONGOSERIL cápsulas (ver también 4.5 Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción):

- Están Contraindicados con HONGOSERIL cápsulas los sustratos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, p. ej., astemizol, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina. La coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a prolongación de QT y casos raros de torsades de pointes.

- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4, como lovastatina y simvastatina.

- Triazolam y midazolam oral.

- Los alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina).

- HONGOSERIL cápsulas no debe ser administrado a pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones en las que pelagra la vida del paciente o en otras infecciones graves. Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.
- HONGOSERIL cápsulas no debe usarse durante el embarazo (excepto en casos potencialmente mortales). Ver 4.6 Embarazo y lactancia.

Las mujeres con capacidad fértil que toman HONGOSERIL deben usar precauciones anticonceptivas.

Debe continuarse la anticoncepción eficaz hasta el período menstrual después del final del tratamiento con HONGOSERIL.

4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso

Efectos cardíacos

En un estudio con HONGOSERIL IV en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; esto desapareció antes de la siguiente infusión. Se desconoce la importancia clínica de estos hechos en las formulaciones vía oral.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrope negativo y HONGOSERIL se ha asociado con informes de insuficiencia cardiaca congestiva. Las notificaciones espontáneas de insuficiencia cardiaca fueron más frecuentes con la dosis diaria total de 400 mg que con dosis diarias inferiores, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardiaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

HONGOSERIL no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere el riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, régimen de dosificación (ej.:dosis diaria total) y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardiaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen trastornos cardiacos, tales como isquemia, alteración valvular; enfermedad pulmonar importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; insuficiencia renal y otras alteraciones edematosas. Se debería informar a estos pacientes acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva, deberían ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la misma. Debe interrumpirse la administración de HONGOSERIL si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento.

Los bloqueadores de los canales del calcio pueden tener un efecto inotrope negativo que

puede sumarse al del itraconazol; itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales del calcio.

Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se administren itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio conjuntamente debido a un incremento del riesgo de ICC.

Potencial de interacción:

HONGOSERIL tiene un potencial clínicamente importante de interacciones con otros fármacos. (ver sección 4.5: interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Acidez gástrica disminuida:

Es perjudicial para la absorción del itraconazol de HONGOSERIL cápsulas una acidez gástrica disminuida. En pacientes que están recibiendo un tratamiento con fármacos que neutralizan la acidez (ej.: hidróxido de aluminio), estos medicamentos deberán de ser administrados, por lo menos dos horas después de la administración de HONGOSERIL cápsulas. En pacientes con aclorhidria tales como algunos enfermos de SIDA y en pacientes tratados con supresores de la secreción ácida (ej.: antagonistas-H₂, inhibidores de la bomba de protones) es recomendable administrar HONGOSERIL, cápsulas junto con algún refresco de cola.

Uso en niños:

Los datos clínicos sobre el uso de HONGOSERIL, cápsulas en pacientes pediátricos son limitados, por lo que no se recomienda su uso en niños a menos que el balance beneficio/riesgo sea favorable.

Efectos hepáticos:

Muy raramente se ha notificado casos de hepatotoxicidad grave, como algunos casos de insuficiencia hepática aguda muy grave, con el uso de HONGOSERIL. La mayor parte de estos casos se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento por indicaciones sistémicas, que tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con HONGOSERIL hay que considerar la monitorización de la función hepática. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes hay que interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar pruebas de la función hepática.

En pacientes con aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o en los que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, no se debe iniciar el tratamiento a menos que los beneficios esperados sean superiores al riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario monitorizar los enzimas hepáticos.

Insuficiencia hepática:

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Insuficiencia renal:

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal son limitados, por lo que se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en

estos pacientes.

Pacientes inmunocomprometidos:

En algunos pacientes inmunocomprometidos (p. ej., neutropénicos, SIDA o pacientes trasplantados), la biodisponibilidad oral de HONGOSERIL cápsulas puede estar disminuida.

Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales:

Debido a sus propiedades farmacocinéticas (ver Sección 5.2), no se recomienda HONGOSERIL cápsulas para iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas potencialmente mortales de forma inmediata.

Pacientes con SIDA:

En pacientes con SIDA que han recibido tratamiento para una infección fúngica sistémica como la esporotricosis, la blastomycosis, la histoplasmosis o criptococosis (meníngea o no meníngeas) y considerados con riesgo de recidiva, el médico responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Hipersensibilidad cruzada:

No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos azoles. Se debe de prescribir con precaución HONGOSERIL, cápsulas a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Neuropatía:

Si se manifestase neuropatía atribuible a HONGOSERIL cápsulas, deberá suspender el tratamiento.

Pérdida auditiva:

Se ha notificado una pérdida transitoria o permanente de la audición en pacientes tomando un tratamiento con itraconazol. Varias es estas notificaciones incluyen la administración concomitante de quinidina que está contraindicada (ver sección 4.3 Contraindicaciones y 4.5 Interacciones y otras formas de interacción, 3. Efectos del itraconazol en el metabolismo de otros fármacos). Generalmente, la pérdida auditiva se soluciona cuando se interrumpe el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

1. Fármacos que afectan la absorción de itraconazol

Los fármacos que reducen la acidez gástrica pueden limitar la absorción de itraconazol desde las cápsulas de HONGOSERIL (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

2. Fármacos que afectan al metabolismo de itraconazol:

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Se han llevado a cabo estudios con rifampicina, rifabutin y fenitoina, que son potentes inductores enzimáticos de CYP3A4. No se recomienda la combinación de itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos, ya que en estos estudios la biodisponibilidad del itraconazol e hidroxi-itraconazol disminuyó de una manera tan amplia que la eficacia podría reducirse considerablemente. No se dispone de datos en firme de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina, fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.

Los inhibidores potentes de esta enzima, tales como ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina, pueden aumentar la biodisponibilidad de itraconazol.

3. Efectos del itraconazol en el metabolismo de otros fármacos:

3.1 Itraconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por la familia del citocromo

3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluyendo sus efectos secundarios. Cuando se usa medicación simultánea, debe consultarse la ficha técnica correspondiente para obtener información sobre la vía metabólica. Después de interrumpido el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (ver 5.2. Propiedades Farmacocinéticas). Esto debe de tenerse en cuenta cuando se considere el efecto inhibitorio de itraconazol en la medicación concomitante.

Ejemplos conocidos son:

Están contraindicados con itraconazol los siguientes fármacos:

- Astemizol, bepridilo, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina, porque la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a la prolongación de QT y casos raros de torsade de pointes.

- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4, como lovastatina y simvastina.

- Triazolam y midazolam oral.

- Los alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina).

- Nisoldipino

Se debe de tener precaución cuando se co-administren itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio conjuntamente debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas debidas a la enzima metabolizadora del fármaco, CYP3A4, los bloqueadores de los canales del calcio, pueden tener efectos inotropos negativos que pueden sumarse a los del itraconazol.

Como los siguientes fármacos, sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios deberían de ser monitorizados:

Su dosis, si se co-administran con itraconazol, se debe de reducir, si es necesario:

- Anticoagulantes orales;

- Inhibidores de la proteasa VIH tales como ritonavir, indinavir, saquinavir;

- Ciertos agentes antineoplásicos tales como alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel y trimetrexate;

- Bloqueadores de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil;

- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus).

- Determinados inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4, como atorvastatina;

- Determinados glucocorticoides, como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona;
- Digoxina (inhibición de la vía de la glicoproteína-P)
- Otros: carbamacepina, cilostazol, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, disopiramida, midazolam iv, eletriptán, fentanilo, halofantrina, rifabutin, repaglinida, ebastina y reboxetina.

3.2 No se ha observado ninguna interacción con zidovudina (AZT) y fluvastatina. No se han observado efectos inductores de itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol ni de la noretisterona

4. Efecto sobre la unión a proteína:

Estudios in vitro han mostrado que no hay interacción sobre la unión a proteínas entre itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfometacina.

4.6. Embarazo y Lactancia

Embarazo

HONGOSERIL no debe usarse durante el embarazo excepto en casos potencialmente mortales en los que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto (ver 4.3 Contraindicaciones).

En estudios en animales, se ha demostrado toxicidad sobre la reproducción con itraconazol (ver 5.3 Datos de seguridad preclínicos).

Hay una información limitada sobre el uso de HONGOSERIL durante el embarazo. Durante la experiencia postcomercialización, se han comunicado casos de anomalías congénitas. Entre estos casos hubo malformaciones esqueléticas, de vías urinarias, cardiovasculares y oftalmológicas, así como malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con HONGOSERIL.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a HONGOSERIL durante el primer trimestre del embarazo – fundamentalmente en pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo para candidiasis vulvovaginal - no mostraron un aumento de riesgo de malformaciones en comparación con los sujetos control no expuestos a ningún teratógeno conocido.

Mujeres con capacidad fértil

Las mujeres con capacidad fértil que toman HONGOSERIL deben usar precauciones anticonceptivas.

Debe continuarse la anticoncepción eficaz hasta el período menstrual después del final del tratamiento con HONGOSERIL.

Lactancia

Una pequeña cantidad de itraconazol se excreta en la leche materna. Antes de utilizar itraconazol deberán sopesarse los posibles beneficios del tratamiento con HONGOSERIL cápsulas frente a los posibles riesgos, en caso de lactancia. En caso de duda la paciente no debería de amamantar.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se ha observado que HONGOSERIL, cápsulas afecte la capacidad de conducir ni de manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Ensayos clínicos

La tabla que se encuentra a continuación muestra los acontecimientos adversos notificados entre los pacientes incluidos en los ensayos clínicos controlados con placebo (datos combinados) de HONGOSERIL cápsulas, en el tratamiento de la dermatomicosis y onicomicosis. Dicha tabla incluye todos los acontecimientos adversos (con una incidencia de 1% o mayor) notificados entre los pacientes tratados con HONGOSERIL cápsulas. Aproximadamente un 28% de los pacientes tratados con itraconazol y un 23% de los pacientes tratados con placebo, experimentaron al menos un acontecimiento adverso. Los acontecimientos adversos notificados están resumidos independientemente de la evaluación de la causalidad por los investigadores.

Los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente en los ensayos clínicos fueron de origen gastrointestinal.

Tabla 1: Acontecimientos adversos notificados entre los pacientes tratados con HONGOSERIL con una incidencia $\geq 1\%$.

	HONGOSERIL N= 929 %	PLACEBO N= 661 %
Generales	5,8	5,9
Lesión	2,9	3,0
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	5,7	6,4
Dolor de cabeza	4,0	5,0
Trastornos gastrointestinales	9,0	6,5
Nausea	2,4	2,6
Diarrea	2,3	2,0
Dolor abdominal	1,8	1,4
Dispepsia	1,7	0,9
Flatulencia	1,3	0,5
Trastornos del sistema hepático y biliar	2,2	1,1
Función hepática anormal	1,0	0,3
Trastornos del sistema respiratorio	6,0	5,7
Rinitis	2,0	2,1
Infección del tracto respiratorio superior	1,8	1,1
Sinusitis	1,7	1,2
Trastornos de la piel y anejos	5,1	2,1
Rash	2,5	0,6

Experiencia post-comercialización:

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas comunicadas espontáneamente que cumplen los criterios de inclusión y que surgieron durante la exposición post-comercialización a HONGOSERIL (todas las formulaciones) a nivel mundial. Las reacciones adversas se clasificaron según la frecuencia, utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes $\geq 1/10$
Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes $\geq 1/1000$ y $< 1/10$
Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras $< 1/10.000$, incluyendo casos aislados.

Las frecuencias mencionadas a continuación reflejan la media de reacciones adversas espontáneas comunicadas, y no representan más precisas de incidencia tales como las que podrían obtenerse en estudios clínicos o epidemiológicos.

Tabla 2: Informe post-comercialización de reacciones adversas

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

- Trastornos del sistema inmune

Muy raros: enfermedad del suero, edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, anafilactoides y alérgicas.

- Trastornos metabólicos y nutricionales:

Muy raros: hipertrigliceridemia, hipopotasemia

- Trastornos del Sistema Nervioso Central

Muy raros: neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, dolor de cabeza, y mareos.

- Trastornos de la visión

Muy raros: perturbaciones visuales, incluyendo visión borrosa y diplopía

- Trastornos del oído y del laberinto

Muy raros: tinnitus, pérdida auditiva permanente o transitoria.

- Trastornos cardíacos

Muy raros: insuficiencia cardiaca congestiva.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: edema pulmonar

- Trastornos gastrointestinales

Muy raros: dolor abdominal, vómitos, dispepsia, náusea, diarrea, estreñimiento, disgeusia.

- Trastornos hepatobiliares

Muy raros: hepatotoxicidad grave (incluyendo casos de insuficiencia hepática aguda muy grave), hepatitis y aumento reversible en las enzimas hepáticas.

- Trastornos de los tejidos epidérmicos y subcutáneos

Muy raros: necrosis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, rash, prurito.

- Trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conectivo

Muy raros: mialgia, artralgia

- Trastornos del aparato urinario y renal

Muy raros: polaquiuria, incontinencia urinaria

- Sistema reproductivo y trastornos de las mamas
Muy raros: trastornos menstruales, disfunción eréctil.

- Trastornos generales y afecciones del lugar de administración
Muy raros: edema.

4.9. Sobredosis

No existen datos disponibles.

En caso de sobredosificación, deberán tomarse medidas de apoyo incluido lavado gástrico, dentro de la primera hora después de la ingestión. Si se considera apropiado se puede administrar carbón activado.

Itraconazol no puede eliminarse por hemodiálisis.

No existe ningún antídoto específico.

5. Propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación farmacoterapéutica

Antimicóticos para uso sistémico, derivados del trizol

Código ATC: J02A C02

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

Los estudios in vitro han demostrado que itraconazol interfiere la síntesis de ergosterol en las células fúngicas. El ergosterol es un componente esencial de la membrana celular de los hongos. El bloqueo de su síntesis produce, a la larga, un efecto antifúngico.

Para itraconazol, los puntos de corte solo han sido establecidos para *Candida* spp en infecciones micóticas superficiales (CLSI M27-A2, los puntos de corte no han sido establecidos para la metodología EUCAST). Los puntos de corte CLSI son los siguientes: susceptible $\leq 0,125$; susceptible, dosis dependiente 0,25-0,5, y resistente ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$). No han sido establecidos los puntos de corte interpretativos para los hongos filamentosos.

Los estudios in vitro demuestran que itraconazol inhibe el crecimiento de una amplia variedad de hongos patógenos para los seres humanos a concentraciones que habitualmente ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Entre éstos figuran:

dermatofitos (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), levaduras (*Candida* spp., incluida *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.), *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cladosporium* spp.; *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria bodii*; *Penicillium marneffe* y otros varios tipos de levaduras y hongos.

Cándida glabrata, *Cándida krusei* y *Candida tropicalis* son generalmente las especies de *Candida* menos sensibles y algunos aislados muestran resistencia inequívoca a itraconazol in vitro.

Los principales tipos de hongos que no se ven inhibidos por itraconazol son los Zygomycetos (p. ej., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp.

La resistencia de los azoles parece desarrollarse lentamente y es frecuentemente el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que han sido descritos son la sobre expresión de ERG11, que codifica la enzima objetivo 14 α -desmetilasa, mutaciones

concretas de ERG11 que da lugar a una disminución de la afinidad objetivo y/o la sobre expresión del transportador resultando en un aumento del flujo. Se ha observado en *Candida spp.* una resistencia cruzada entre miembros de la clase de los azoles, aunque la resistencia a un miembro de la clase no confiere necesariamente resistencia a otros azoles. Se han notificado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol..

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

Se ha investigado la farmacocinética de itraconazol en sujetos sanos, poblaciones especiales y pacientes después de administración única y múltiple. En general, itraconazol se absorbe bien. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2 a 5 horas después de la administración oral. Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. El metabolito principal es el hidroxiiitraconazol, con concentraciones plasmáticas alrededor del doble de las del fármaco inalterado. La semivida terminal de itraconazol es de unas 17 horas después de una dosis única y aumenta a 34 a 42 horas con la administración repetida. La farmacocinética de itraconazol se caracteriza por ausencia de linealidad y, en consecuencia, muestra acumulación en el plasma después de la administración de dosis múltiples. Se alcanzan concentraciones en el equilibrio en 15 días, con valores de $C_{m\acute{a}x}$ de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml y 2,0 µg/ml después de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg 2 veces/día, respectivamente. Una vez detenido el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a un valor casi indetectable en 7 días. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis más altas debido a un mecanismo saturable de su metabolismo hepático. Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos en la orina (~ 35 %) y en las heces (~ 54 %).

Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas del fármaco inalterado se alcanzan en 2 a 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol es de alrededor del 55%. La biodisponibilidad por vía oral de itraconazol es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa.

Distribución

La mayor parte de itraconazol en el plasma está unido a proteínas (99,8 %) y la albúmina es el principal componente de unión (99,6 % para el hidroximetabolito). También tiene una notable afinidad por los lípidos. Sólo el 0,2 % del itraconazol del plasma está presente como fármaco libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el cuerpo (> 700 l), lo que sugiere su amplia distribución por los tejidos: Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos o tres veces superiores a las correspondientes concentraciones plasmáticas. Los cocientes de cerebro a plasma fueron de alrededor de 1. La captación por tejidos queratínicos, especialmente la piel, es hasta cuatro veces mayor que en el plasma

Metabolismo

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. El principal metabolito es el hidroxiiitraconazol, el cual posee una actividad antifúngica in vitro comparable a la de itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidroximetabolito son alrededor del doble de las de itraconazol. Como se observa en los estudios in vitro, el CYP3A4 es la enzima principal implicada en el metabolismo del itraconazol.

Eliminación

Itraconazol se excreta como metabolitos inactivos hasta alrededor del 35% en la orina en

una semana y hasta alrededor del 54% con las heces. La excreción renal del fármaco inicial representa menos del 0,03% de la dosis, mientras que la excreción fecal del fármaco inalterado varía entre el 3 y el 18% de la dosis.

Como la redistribución de itraconazol desde los tejidos queratínicos parece ser despreciable, la eliminación de itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. A diferencia de la concentración plasmática, la concentración en la piel persiste durante 2 a 4 semanas después de la suspensión de un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de las uñas – donde puede detectarse itraconazol ya 1 semana después del inicio del tratamiento – durante al menos seis meses después del final de un período de tratamiento de 3 meses.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. Se administró una única dosis oral (1 cápsula de 100 mg) a 12 pacientes con cirrosis y a seis voluntarios sanos que sirvieron de control; se midieron la $C_{máx}$, el AUC y la vida media terminal de itraconazol y se compararon entre ambos grupos. Se redujo significativamente la media de la $C_{máx}$ de itraconazol (en un 47%) en pacientes con cirrosis. La media de la vida media de eliminación fue más prolongada cuando se comparó a la hallada en sujetos sin insuficiencia hepática (37 vs 16 horas, respectivamente). La exposición total a itraconazol, basado en el AUC fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. No hay datos disponibles en pacientes cirróticos durante el uso prolongado de itraconazol. (ver sección 4.2 Posología y forma de administración, y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Insuficiencia renal

Existen pocos datos disponibles del uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Se debe administrar con precaución en este tipo de población

5.3. Datos de seguridad preclínica

Se ha estudiado itraconazol en una batería estándar de estudios de seguridad preclínicos. Los estudios de toxicidad aguda con itraconazol en ratones, ratas, cobayas y perros indican un amplio margen de seguridad. Los estudios de toxicidad oral sub (crónica) en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos diana: la corteza suprarrenal, el hígado y el sistema mononuclear fagocítico, así como trastornos del metabolismo lipídico que se presentan como células xantomatosas en diversos órganos.

A altas dosis, las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal muestran una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticularis y fasciculata, asociada algunas veces a un adelgazamiento de la zona glomerulosa. A altas dosis se encontraron cambios hepáticos reversibles. Se observaron cambios menores en las células sinusoidales y en la vacuolación de los hepatocitos, indicando esto último disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del sistema mononuclear fagocítico fueron principalmente caracterizados por macrófagos con un aumento del material proteináceo en varios tejidos parenquimatosos.

No existen indicios de potencial mutagénico de itraconazol.

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones. Sin embargo, en ratas macho hubo una mayor incidencia de sarcoma de partes blandas atribuida a un aumento de las reacciones inflamatorias crónicas no neoplásicas del tejido conectivo como consecuencia del aumento de los niveles de colesterol y colesterosis en los tejidos conectivos.

No existe evidencia de influencia primaria en la fertilidad durante el tratamiento con itraconazol. Se ha observado que itraconazol provoca un aumento dosis dependiente de la

toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a dosis altas. La teratogenicidad en ratas consistió principalmente en defectos esqueléticos; en ratones, consistió en encefalocele y macroglosia.

En cachorros de perro se observó una densidad mineral ósea global menor tras la administración crónica de itraconazol.

En tres estudios toxicológicos realizados utilizando ratas, itraconazol provocó defectos óseos. Estos defectos incluían la reducción de la actividad de la placa ósea, disminución de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Los ingredientes inactivos son esferas de azúcar (sacarosa, almidón de maíz), hipromelosa y macrogol.

La cápsula contiene dióxido de titanio, indigotindisulfonato sódico, eritrosina sódica y gelatina.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

HONGOSERIL, cápsulas debe almacenarse entre 15 y 30° C y en lugar seco. Manténgase el medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister con 6 ó 18 cápsulas.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

Ninguna especial.

7. Titular de la autorización de comercialización

ISDIN, S.A.

Avda. Diagonal, 520

08006 Barcelona

8. Número de la autorización/ renovación de la autorización

59.591

9. Fecha de la primera autorización / revalidación de la autorización

Fecha de la última revalidación: Abril 2007

10. Fecha de la revisión (parcial) del texto

Febrero 2009