

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

SPORANOX 10 mg/ml solución oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 ml de SPORANOX solución oral contiene 10 mg de itraconazol.  
Sorbitol E420 (190 microlitros por ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral.

La solución de SPORANOX es una solución transparente, amarilla ligeramente ámbar, con olor a cereza.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

SPORANOX solución oral está indicado:

- Para el tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica en pacientes VIH positivos o con otras inmunodeficiencias.
- Como profilaxis en las infecciones fúngicas sistémicas, en las que previamente se ha visto su sensibilidad a itraconazol y cuando los tratamientos estándar no se consideran apropiados, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas o transplantados de médula ósea y de los que cabe esperar que lleguen a ser neutropénicos (es decir, < 500 células/ $\mu$ l). Actualmente no se dispone de datos de eficacia clínica suficientes relacionados con la prevención de aspergilosis.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antifúngicos.

### **4.2. Posología y modo de administración**

Para que la absorción sea óptima, SPORANOX solución oral debe administrarse sin alimentos (debe aconsejarse a los pacientes que se abstengan de comer durante al menos una hora después de la administración).

Para el tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica, la solución debe moverse en la boca (aproximadamente 20 segundos) y tragarse después. No debe de enjuagarse la boca después de tragar el medicamento.

- Tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica: 200 mg (2 tapones dosificadores) al día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante una semana. Si no hay respuesta después de 1 semana, el tratamiento se debe continuar durante otra semana.
- Tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica resistente al fluconazol: 100 a 200 mg (1-2 tapones dosificadores) dos veces al día durante dos semanas. Si después de dos semanas no se obtiene respuesta, el tratamiento se debe continuar durante otras dos semanas. La dosis de 400 mg diarios no se debe tomar durante más de 14 días si no se manifiestan signos de mejoría.

- Profilaxis de las infecciones fúngicas: 5 mg/kg/día, administrados en dos tomas. En los ensayos clínicos, la profilaxis se empezó inmediatamente antes del tratamiento citostático y generalmente una semana antes del trasplante. Casi todas las infecciones fúngicas sistémicas confirmadas ocurrieron en pacientes que alcanzaron un recuento de neutrófilos por debajo de 100 células/ $\mu$ l. El tratamiento continuó hasta la recuperación de los neutrófilos (es decir, > 1.000 células/ $\mu$ l).

En los ensayos clínicos, los parámetros farmacocinéticos de los pacientes neutropénicos demostraron que las variaciones entre sujetos son considerables. Se debe considerar la monitorización de los niveles en sangre, particularmente en presencia de lesiones gastrointestinales, diarrea y durante el uso prolongado de SPORANOX solución oral.

#### Uso en niños

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX solución oral en pediatría son limitados, por lo que no se recomienda su uso en niños a menos que el posible beneficio supere los posibles riesgos (ver sección 4.4).

Profilaxis de las infecciones fúngicas: no se dispone de datos sobre la eficacia en niños neutropénicos. En cuanto a seguridad, se dispone de experiencia limitada para dosis de 5 mg/kg/día administrada en dos tomas. (Ver sección 4.8)

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX solución oral en pacientes de edad avanzada son limitados, por lo que se recomienda su uso en estos pacientes sólo si el balance beneficio/riesgo es favorable (ver sección 4.4).

#### Uso en pacientes con alteración hepática

Los datos disponibles sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Se deberá tener cuidado cuando este fármaco se administre en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### Uso en pacientes con alteración renal

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

### **4.3. Contraindicaciones**

SPORANOX solución oral está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al itraconazol o a alguno de sus excipientes.

La coadministración de los siguientes fármacos está contraindicada con SPORANOX solución oral (ver sección 4.5):

- Fármacos metabolizados por CYP3A4 que pueden prolongar el intervalo QT, p. ej.: astemizol, bepridilo, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina, están contraindicados con SPORANOX solución oral. La coadministración puede producir un aumento en los niveles plasmáticos de estos fármacos, lo que puede dar lugar a una prolongación del QT y en raras ocasiones *torsade de pointes*.
- Inhibidores del HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4, como atorvastatina, lovastatina y simvastatina.
- Triazolam y midazolam oral.
- Los alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina).
- Eletriptan.
- Nisoldipino.
- SPORANOX solución oral no debe ser administrado a pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como insuficiencia cardíaca 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.

Sólo se debe administrar SPORANOX solución oral durante el embarazo para indicaciones que pongan en peligro la vida del paciente (ver sección 4.6).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Hipersensibilidad cruzada

No existen datos sobre hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes azoles antifúngicos. Se recomienda tener especial cuidado en la prescripción de SPORANOX solución oral a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

##### Efectos cardíacos

En un estudio con SPORANOX IV en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrope negativo por lo que SPORANOX se ha asociado con casos 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.

SPORANOX solución oral no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere claramente el riesgo. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, la dosis, duración del tratamiento y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardiaca congestiva. Los pacientes deben ser informados 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; si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento debe interrumpirse la administración de SPORANOX.

Se debe tener precaución cuando se administre itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio conjuntamente (ver sección 4.5).

##### Efectos hepáticos

Con el uso de SPORANOX han aparecido muy raramente casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda de desenlace mortal. Algunos de estos casos incluyeron pacientes sin enfermedad hepática previa. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En pacientes que reciben tratamiento con SPORANOX debería considerarse 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. La mayor parte de los casos de hepatotoxicidad grave se produjeron en pacientes con enfermedad hepática previa, que recibieron tratamiento para indicaciones sistémicas, tenían otras enfermedades importantes y/o que estaban tomando otros fármacos hepatotóxicos. 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 pacientes con alteración de la función hepática se deberán controlar cuidadosamente las enzimas hepáticas mientras se toma itraconazol.

##### Uso en niños

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

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos sobre la utilización de SPORANOX solución oral en pacientes de edad avanzada son limitados, por lo que sólo se recomienda el uso en estos pacientes si el balance beneficio/riesgo sea favorable.

#### 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).

#### 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.

#### Profilaxis en pacientes neutropénicos

Durante los estudios clínicos, el efecto secundario más frecuente fue la diarrea. Este trastorno del tracto gastrointestinal podría dar como resultado un deterioro de la absorción y una alteración de la flora microbiana favoreciendo, potencialmente, la colonización fúngica. En estas circunstancias debería considerarse la interrupción del tratamiento con SPORANOX solución oral.

#### Tratamiento de pacientes con neutropenia grave

No se ha investigado SPORANOX solución oral como tratamiento para la candidiasis oral y/o esofágica en pacientes con neutropenia grave. Debido a sus propiedades farmacocinéticas (ver sección 5.2), no se recomienda SPORANOX solución oral para iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

#### Pérdida auditiva

Se ha notificado una pérdida transitoria o permanente de la audición en pacientes que recibieron tratamiento con itraconazol. Varias de estas notificaciones incluían la administración concomitante de quinidina, la cual está contraindicada (ver secciones 4.3 y 4.5). Generalmente, la pérdida auditiva remite cuando se interrumpe el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

#### Neuropatía

Se debe suspender el tratamiento si se produce una neuropatía que pueda ser atribuida a SPORANOX solución oral.

#### Resistencia cruzada

En casos de candidiasis sistémica, ante la sospecha de la existencia de cepas de especies de *Candida* resistentes al fluconazol, no se puede asumir que éstas sean sensibles al itraconazol, por lo tanto se debe comprobar su sensibilidad antes de empezar el tratamiento con itraconazol.

#### Potencial de interacción

SPORANOX solución oral tiene el potencial de producir interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (ver sección 4.5).

No se debe usar itraconazol hasta 2 semanas después de la suspensión del tratamiento con agentes inductores del CYP3A4 (rifampicina, rifabutin, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)). El uso de itraconazol con dichos medicamentos puede conducir a niveles plasmáticos subterapéuticos de itraconazol y de este modo al fracaso en el tratamiento.

La solución oral de SPORANOX contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Fármacos que afectan el metabolismo del itraconazol

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4.

Se han llevado a cabo estudios de interacción con rifampicina, rifanbutin y fenitoina que son potentes inductores enzimáticos del citocromo CYP3A4. No se recomienda la combinación de itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos, ya que en estos estudios, la biodisponibilidad de itraconazol e hidroxitraconazol 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 carbamacepina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan), fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares.

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

#### Efecto del itraconazol sobre el metabolismo de otros fármacos

El itraconazol puede inhibir la metabolización de fármacos que son metabolizados por la familia del citocromo 3A. Ésto puede producir un aumento y/o una prolongación en sus efectos, incluyendo efectos secundarios. Cuando se utiliza medicación concomitante, se deberá consultar la Ficha técnica correspondiente para informarse sobre la vía de metabolización de los mismos. Después de la interrupción del tratamiento, los niveles plasmáticos de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento (ver sección 5.2). Se debería tener en cuenta este hecho cuando se toma en consideración el efecto inhibitor del itraconazol sobre la medicación concomitante.

#### *Están contraindicados con itraconazol los siguientes fármacos:*

- Astemizol, bepridilo, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina están contraindicados con SPORANOX solución oral ya que la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos sustratos, lo que puede conducir a prolongación de QT y casos raros de *torsade de pointes*.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4, tales como atorvastatina, 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).
- Eletriptan.
- Nisoldipino.

Se debe tener precaución cuando se administre itraconazol y bloqueantes de los canales del calcio conjuntamente debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas relacionadas con el enzima CYP3A4 que metaboliza al fármaco, bloqueantes de los canales del calcio pueden tener efectos inotropos negativos que pueden sumarse a los de itraconazol.

*Los siguientes fármacos deberán utilizarse con precaución y sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios deberían ser monitorizados. Si se co-administran con itraconazol, su dosis se deberá reducir si fuera necesario:*

- Anticoagulantes orales;
- Inhibidores de la Proteasa VIH, tales como ritonavir, indinavir, saquinavir;
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como busulfan, docetaxel y trimetrexato y alcaloides de la vinca;
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil;
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus);
- Determinados glucocorticoides, como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona;
- Digoxina (vía la inhibición de la P-glicoproteína).
- Otros: cilostazol, disopiramida, carbamacepina, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, ebastina, repaglinida, fentanilo, halofantrina, reboxetina, loperamida. No

está establecida la importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de estos cambios durante la coadministración con itraconazol.

No se ha observado ninguna interacción del itraconazol con zidovudina (AZT) ni fluvastatina.

No se han observado efectos inductores del itraconazol sobre el metabolismo del etinilestradiol o noretisterona.

#### Efectos sobre la unión a proteínas

Los estudios *in vitro* han demostrado que no hay interacciones en la unión a proteínas plasmáticas entre el itraconazol e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfametazina.

### **4.6. Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

SPORANOX solución oral no se debe usar 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 sección 4.3).

En estudios con itraconazol en animales, se ha demostrado toxicidad que afecta a la reproducción (ver sección 5.3).

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a SPORANOX 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 expuestas a ningún teratógeno conocido.

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil que toman SPORANOX solución oral deben usar medidas anticonceptivas. Debe continuarse la anticoncepción eficaz hasta el período menstrual después del final del tratamiento con SPORANOX.

#### Lactancia

En la leche materna humana sólo se excreta una cantidad muy pequeña de itraconazol. SPORANOX solución oral no debe ser utilizado durante la lactancia.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de SPORANOX solución oral sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria. Se debe tener en cuenta que cuando se conduce vehículos y maneja maquinaria, pueden ocurrir en algunos casos, la posibilidad de reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva (ver sección 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas**

Aproximadamente el 9% de los pacientes podrían experimentar reacciones adversas mientras toman itraconazol. Especialmente en pacientes que reciben tratamiento continuo prolongado (aproximadamente 1 mes), la incidencia de efectos adversos ha sido superior (aproximadamente un 15%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia han sido de origen gastrointestinal, hepático y dermatológico.

La tabla que aparece a continuación muestra las reacciones adversas al fármaco clasificadas por órgano y sistema. En la clasificación por órgano y sistema, las reacciones adversas se agruparon según la frecuencia, utilizando el siguiente criterio:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raro ( $< 1/10.000$ ); Desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Reacciones adversas</b>	
<b>Trastornos de la sangre y de sistema linfático</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Desconocidos</i>	Enfermedad del suero, Edema angioneurótico, Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide, Hipersensibilidad*.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipopotasemia
<i>Desconocidos</i>	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuentes</i>	Dolor de cabeza
<i>Poco frecuentes</i>	Neuropatía periférica*, Mareos
<i>Desconocidos</i>	Parestesias, Hipoestesias
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Poco frecuentes</i>	Trastornos visuales, incluyendo Visión borrosa y Diplopía.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Desconocidos</i>	Acúfenos, Pérdida auditiva permanente o transitoria*.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Desconocidos</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Frecuentes</i>	Disnea
<i>Desconocidos</i>	Edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas, Diarrea, Disgeusia
<i>Poco frecuentes</i>	Dispepsia, Estreñimiento
<i>Desconocidos</i>	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Frecuentes</i>	Incremento de las enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes</i>	Hepatitis, Hiperbilirrubinemia
<i>Desconocidos</i>	Hepatotoxicidad*, Insuficiencia hepática aguda*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuentes</i>	Erupción cutánea
<i>Poco frecuentes</i>	Prurito
<i>Desconocidos</i>	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia, fotosensibilidad.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Desconocidos</i>	Mialgia, Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	

<i>Desconocidos</i>	Polaquiuria, Incontinencia urinaria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
<i>Desconocidos</i>	Trastornos menstruales, Disfunción eréctil
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Frecuentes</i>	Pirexia
<i>Poco frecuentes</i>	Edema

\* ver sección 4.4.

#### *Población pediátrica*

La seguridad de SPORANOX solución oral fue evaluada en 250 pacientes pediátricos de entre 6 meses y 14 años de edad que participaron en cinco ensayos clínicos abiertos. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX solución oral para la profilaxis de infecciones fúngicas o para el tratamiento de la candidiasis oral o infecciones fúngicas sistémicas con el fin de proporcionar datos de seguridad.

En base a los datos de seguridad obtenidos de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos fueron: Vómitos (36,0%), Pirexia (30,8%), Diarrea (28,4%), Inflamación de la mucosa (23,2%), Exantema (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 los pacientes adultos, pero la incidencia es mayor en la población pediátrica.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas

Existen datos limitados acerca de las consecuencias que aparecieron en pacientes que tomaron dosis altas de itraconazol. El perfil de efectos adversos en pacientes que tomaron desde 1.000 mg de SPORANOX solución oral o hasta 3.000 mg de SPORANOX cápsulas fue similar al observado a dosis recomendadas.

##### Tratamiento

En caso de una sobredosis se deben utilizar medidas de apoyo. Durante la primera hora tras la ingestión se puede realizar un lavado gástrico. Se puede administrar carbón activado si se considera oportuno. El itraconazol no se puede eliminar mediante hemodiálisis. No hay un antídoto específico disponible.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Clasificación farmacotéutica: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol, *código ATC*: J02A C02

##### Modo de acción

El itraconazol inhibe la 14 $\alpha$ -desmetilasa fúngica, dando lugar a una reducción drástica del ergosterol y una interrupción de la síntesis de la membrana por los hongos.

##### Relación PK/PD

La relación PK/PD de itraconazol, y de los triazoles en general, es escasamente conocida y complicada debido al limitado conocimiento de la farmacocinética antifúngica.

##### Mecanismo de resistencia

La resistencia de los hongos a 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*, gen que codifica 14-alfa-desmetilasa (la enzima objetivo)

- Mutaciones concretas de *ERG11* que da lugar a una disminución de la afinidad de la 14-alfa-desmetilasa por el itraconazol.
- La sobre-expresión del transportador resultando en un aumento del flujo de itraconazol desde las células fúngicas (es decir, la eliminación de itraconazol desde su objetivo).
- Resistencia cruzada. 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.

### Puntos de corte

Para itraconazol los puntos de corte no han sido todavía establecidos para los hongos utilizando la metodología EUCAST.

Utilizando los métodos CLSI, los puntos de corte sólo han sido establecidos para las especies de *Candida* en infecciones micóticas superficiales. Los puntos de corte CLSI son: susceptible  $\leq 0,125$  mg/L y resistente  $\geq 1$  mg/L).

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y sería interesante disponer de información local sobre resistencias especialmente cuando se están tratando infecciones graves. Si es necesario, se solicitará asesoramiento al experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

La sensibilidad *in vitro* del hongo al itraconazol depende del tamaño del inóculo, la temperatura de incubación, la fase de crecimiento del hongo y del medio de cultivo utilizado. Por estas razones, la concentración mínima inhibitoria de itraconazol puede variar ampliamente.

La sensibilidad en la tabla a continuación está basada en  $MIC_{90} < 1$  mg de itraconazol/L. No hay correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica.

<b>Especies frecuentemente sensibles</b>
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>1</sup>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> <sup>1</sup>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. <sup>1</sup>
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (anteriormente <i>Pityrosporum</i> ) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>1</sup>
<i>Penicillium marneffe</i> <sup>1</sup>
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
<b>Especies para los que la resistencia adquirida puede ser un problema</b>
<i>Candida glabrata</i> <sup>3</sup>
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> <sup>3</sup>

<b>Organismos intrínsecamente resistentes</b>
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
Scopulariopsis spp.

<sup>1</sup> Estos organismos pueden ser encontrados en pacientes que han vuelto de un viaje fuera de Europa.

<sup>2</sup> Se han notificado cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes al itraconazol.

<sup>3</sup> Susceptibilidad intermediada natural.

### *Población pediátrica*

La tolerabilidad y la seguridad de la solución oral de itraconazol se ha estudiado en la profilaxis de las infecciones fúngicas en 103 pacientes pediátricos con neutropenia con una edad comprendida entre 0 y 14 años (media de 5 años) en un ensayo clínico abierto no controlado de fase III. La mayoría de los pacientes (78%) fueron sometidos a trasplante alogénico de médula ósea para neoplasias hematológicas. Todos los pacientes recibieron 5 mg/kg/día de solución oral de itraconazol en dosis única o dividida. Debido al diseño del estudio, no se puede obtener ninguna conclusión formal con respecto a la eficacia. Los acontecimientos adversos más frecuentes que se consideraron como posible o definitivamente relacionados con itraconazol fueron vómitos, función hepática anormal y dolor abdominal.

## **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.

### Absorción

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración de la solución oral. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas del fármaco inalterado en 2,5 horas después de una dosis oral en condiciones de ayunas. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol después de comer es de alrededor del 55% y aumenta en un 30% cuando se toma la solución oral en condiciones de ayunas.

### 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 medidos en los perros beagle.

La captación por tejidos queratínicos, especialmente la piel, es hasta cuatro veces mayor que en el plasma.

### Biotransformación

Itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Uno de los principales metabolitos es el hidroximetabolito, que tiene una actividad antifúngica *in vitro* comparable a la de itraconazol. Las concentraciones plasmáticas del hidroximetabolito son alrededor del doble de las de itraconazol.

Como muestran los estudios *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima que participa en el metabolismo de 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 madre 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. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis altas debido al metabolismo hepático saturable.

### Linealidad/no-linealidad

Como consecuencia de su farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en el plasma durante dosis múltiples. Las concentraciones en el estado de equilibrio son alcanzadas generalmente tras 15 días, con unos valores de  $C_{max}$  y AUC de 4 a 7 veces superiores que los observados tras una dosis única. La semivida de eliminación media de itraconazol es de aproximadamente 40 horas tras dosis repetidas.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en 6 voluntarios sanos y 12 pacientes cirróticos en el cual se utilizó una dosis única de 100 mg de itraconazol (1 cápsula de 100 mg). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al  $AUC_{\infty}$  en estos dos grupos. Se observó en los pacientes cirróticos en comparación con los voluntarios sanos un descenso estadísticamente significativo en la media de la  $C_{max}$  (47%) y un aumento, al doble, de la vida media de eliminación ( $37 \pm 17$  versus  $16 \pm 5$  horas) de itraconazol. No hay datos disponibles de pacientes cirróticos durante la utilización a largo plazo de itraconazol.

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Población pediátrica*

Se han realizado dos estudios farmacocinéticos en niños con neutropenia de entre 6 meses a 14 años a los que se administró 5 mg/kg de solución oral de itraconazol una o dos veces al día. La exposición a itraconazol fue algo mayor en los niños mayores (6-14 años) en comparación con los niños más pequeños. En todos los niños, las concentraciones efectivas de itraconazol en plasma se alcanzaron de 3 a 5 días después del inicio del tratamiento y se mantuvieron durante todo el tratamiento.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Datos preclínicos de itraconazol revelaron que no había indicios de toxicidad genética, carcinogénesis primaria o alteración de la fertilidad. A dosis altas, se observaron efectos en la corteza adrenal, hígado y en el sistema mononuclear fagocítico pero que parecen tener poca relevancia en la utilización clínica propuesta. Se ha observado que itraconazol provoca un aumento dosis dependiente de la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a dosis altas. En cachorros de perro se observó una densidad mineral ósea global menor tras la administración crónica de itraconazol y en ratas se observó una 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 FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, sorbitol E420, propilenglicol, aroma de cereza 1 (contiene 1,2-propilenglicol E 1520 y ácido acético E260), aroma de cereza 2 (contiene 1,2-propilenglicol E 1520 y ácido láctico E270), caramelo, sacarina sódica, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años tal y como se presenta para la venta.  
1 mes después de abrir el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase de vidrio ámbar de 150 ml con tapón a prueba de niños de polipropileno y un anillo de LDPE (polietileno de baja densidad).

Se proporciona un vaso graduado de medición para indicar los 10 ml.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

SPORANOX solución oral se suministra en frascos con tapón a prueba de niños, que deben abrirse de la siguiente manera: empujar el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo contra el sentido de las agujas del reloj.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

JANSSEN-CILAG, S.A.  
Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7  
28042-Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.859

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

26-Abril-1996

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2011