

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPP – A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

SILICSAN

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

ITRACONAZOL

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma Farmacéutica: Cápsula

Formulación: Cada cápsula contiene:

Itraconazol Pellets equivalentes a	100.0 mg
de itraconazol	
Excipiente cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Itraconazol está indicado en dermatomicosis (dermatofitosis, candidiasis superficial), onicomycosis, pitiriasis versicolor, queratitis micótica y candidiasis oral.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El Itraconazol es un derivado triazólico, activo contra infecciones por dermatófitos (*Trichophyton spp*, *Microsporum spp*, *Epidermophyton floccosum*), levaduras (*Candida spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*), *Aspergillus spp*, *Histoplasma spp*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp*, *Cladosporium spp*, *Blastomyces dermatitidis* y otros varios hongos y levaduras.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el Itraconazol inhibe la síntesis de ergosterol en la célula fúngica. El ergosterol es un componente fundamental en la membrana celular del hongo. Esta acción da como resultado el efecto antimicótico.

La biodisponibilidad oral del Itraconazol es máxima cuando se administra inmediatamente después del alimento principal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan de 3 a 4 horas después de una toma de 100 mg.

La eliminación del plasma es bifásica con una vida media terminal de 1 a 1.5 días. Durante la administración crónica de 100 mg del itraconazol, los niveles constantes se alcanzan después de 1-2 semanas. Las concentraciones plasmáticas constantes, 3-4 horas después de la administración son: 0.4 µg/ml (100 mg o.d.), 1.1 µg/ml (200 mg o.d.) y 2.0 µg/ml (200 mg b.i.d.).

El Itraconazol se une a proteínas plasmáticas en un 99.8%. La concentración en sangre es 60% superior a la concentración en plasma.

La captación por tejidos queratinizados, especialmente la piel, es 4 veces superior a la concentración en plasma, estando su eliminación relacionada con la regeneración de la epidermis. En contraste con los niveles plasmáticos, los cuales son indetectables dentro de los 7 días siguientes a la suspensión de la terapia, los niveles terapéuticos en la piel persisten de 2 a 4 semanas después de finalizado el tratamiento de 4 semanas.

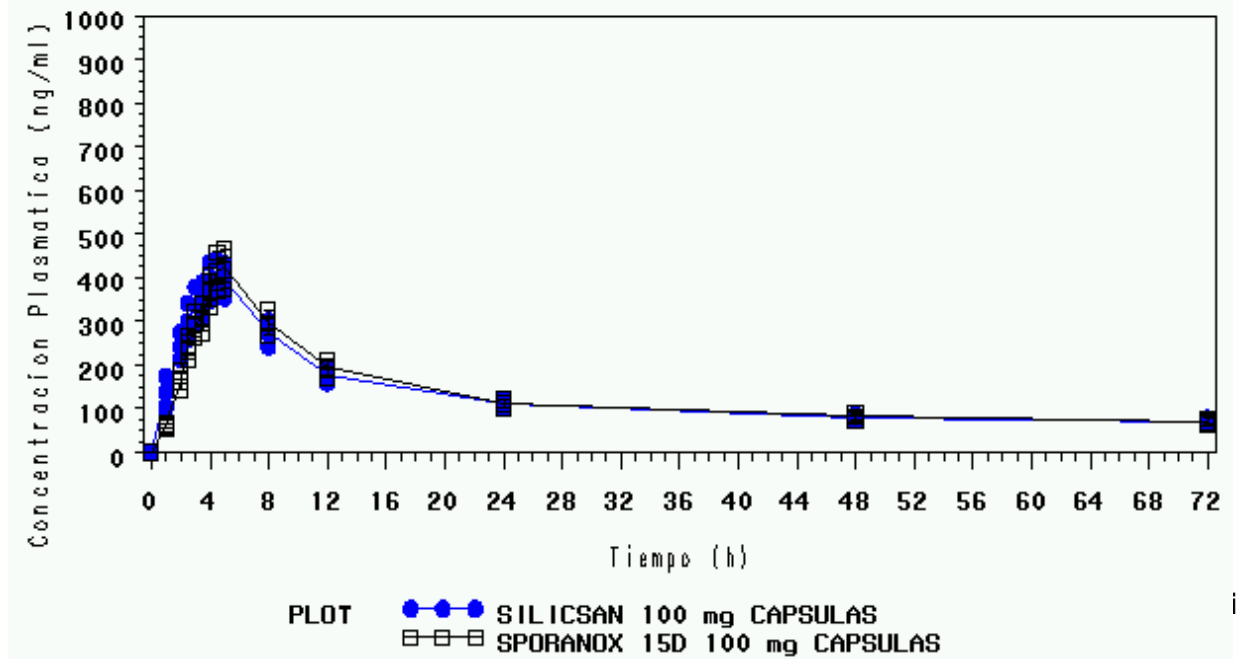
Niveles de Itraconazol han sido detectados en la uña queratinizada tan tempranamente como una semana después de iniciado el tratamiento y persisten por al menos 6 meses después de finalizar la terapia de 3 meses. El Itraconazol se encuentra presente en sebo y en menor cantidad en el sudor.

El Itraconazol también se distribuye ampliamente en tejidos susceptibles a la infección por hongos. La concentración en hígado, riñón, hueso, estómago, vesícula y músculo es entre 2 y 3 veces mayor que la del plasma. Los niveles terapéuticos en tejido vaginal se mantienen por otros 2 días después de terminar el tratamiento de 3 días con 200 mg al día, y por otros 3 días después de suspender el tratamiento con 200 mg dos veces al día por un día.

El Itraconazol se metaboliza en el hígado, dando lugar a un gran número de metabolitos. Uno de los metabolitos es el hidroxitraconazol, el cual tiene una actividad *in vitro* comparable con el Itraconazol. Los niveles de Itraconazol medidos por bioensayo fueron 3 veces superiores a los obtenidos por HPLC. La excreción del Itraconazol en heces es del 3 al 18% de la dosis y la excreción renal es del 0.03% de la dosis. Aproximadamente el 35% de la dosis se excreta en forma de metabolitos a través de la orina en una semana.

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA, LLEVADO A CABO EN POBLACIÓN DE 24 VARONES VOLUNTARIOS SANOS, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE SILICSAN VS SPORANOX 15D (DOSIS 300 mg)
GRAFICO PROMEDIO
CONCENTRACION PLASMATICA VS. TIEMPO



ia:

ESTUDIO FC10C1105

6. CONTRAINDICACIONES

El Itraconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al compuesto o a sus excipientes. Está contraindicada la administración de Itraconazol cápsulas con los siguientes medicamentos: terfenadina, astemizol, quinidina, cisaprida, pimozide, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizada por el CYP3A4 como simvastatina y lovastatina, triazolam y midazolam oral.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Disminución en la acidez gástrica: La absorción del Itraconazol cápsulas se altera cuando la acidez gástrica es disminuida. En pacientes que también reciben medicamentos para reducir la acidez (ej. hidróxido de aluminio) éste debe ser administrado por lo menos 2 horas antes de la administración de Itraconazol cápsulas. En pacientes con aclorhidria, como ciertos pacientes

con SIDA y pacientes con supresores de la secreción ácida (ej. antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones) es aconsejable el administrar Itraconazol cápsulas con bebidas de cola.

Uso pediátrico: Debido a que los datos clínicos del uso de Itraconazol cápsulas en pacientes pediátricos es limitada, no debe ser utilizado en estos pacientes.

Vigilancia hepática en tratamientos prolongados. Es recomendable el monitorizar el funcionamiento hepático en pacientes que reciben tratamiento continuo por más de un mes y rápidamente en pacientes que desarrollen síntomas sugestivos de hepatitis como anorexia, náusea, vómito, fatiga, dolor abdominal, orina oscura. Si las pruebas funcionales hepáticas son anormales, el tratamiento deberá ser suspendido.

En pacientes con elevaciones de las enzimas hepáticas o con enfermedad hepática activa, o en quienes han experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos, el tratamiento no deberá iniciarse a menos que sólo si los beneficios superan el riesgo de lesión hepática. En estos casos es necesario el monitoreo de las enzimas hepáticas.

Insuficiencia hepática: Itraconazol, se metaboliza principalmente en el hígado. La vida media terminal de Itraconazol en pacientes cirróticos es algo prolongada. La biodisponibilidad oral de Itraconazol en pacientes cirróticos, se ve disminuida. Un ajuste en la dosis debe ser considerado.

Insuficiencia renal: La biodisponibilidad oral de Itraconazol disminuye en pacientes con insuficiencia renal. Un ajuste en la dosis debe ser considerado.

Otros cuidados: Si ocurre neuropatía que puede ser atribuible al Itraconazol, el tratamiento debe ser suspendido. No existe información referente a hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros agentes antimicóticos azólicos.

Debe tenerse precaución al prescribir Itraconazol en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Efectos sobre la habilidad para manejar o utilizar maquinaria: No se han observado efectos.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El Itraconazol sólo deberá administrarse a mujeres embarazadas en los casos en que la vida está en peligro y en los casos en que el beneficio potencial es mayor que el daño potencial al feto.

En general, se deben tomar las adecuadas medidas anticonceptivas para las mujeres con potencial de concebir.

Una pequeña cantidad de Itraconazol es excretada en la leche humana, los beneficios esperados de la terapia deben ser ponderados contra el riesgo potencial de la alimentación al pecho. En caso de duda la paciente no debe dar alimentación al pecho.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en asociación con el uso de Itraconazol cápsulas fueron de origen gastrointestinal, como dispepsia, náusea, dolor abdominal y constipación. Reportes menos frecuentes incluyen cefalea, elevación reversible de enzimas

hepáticas, trastornos menstruales, vértigo y reacciones alérgicas (como prurito, exantema, urticaria y angioedema).

Se han reportado casos aislados de neuropatía periférica y de síndrome de Stevens-Johnson. Especialmente en pacientes que reciben un tratamiento continuo prolongado (aproximadamente 1 mes), se han observado casos de hipocaliemia, edema, hepatitis y pérdida de cabello.

En el estudio de bioequivalencia llevado a cabo en el Hospital de México en una muestra de 24 voluntarios sanos, no se presentaron efectos adversos; ni con el SILICSAN®, ni con el Sporanox® 15 D.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

1. Medicamentos que afectan el metabolismo de Itraconazol: Han sido realizados estudios de interacción con rifampicina, rifabutina y fenitoína. Dado que la biodisponibilidad de Itraconazol e hidroxitraconazol en estos estudios fue disminuida a tal grado que la eficacia puede ser reducida de forma importante, no es recomendable la combinación de Itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos. No se cuenta con datos de estudios formales para otros inductores enzimáticos, como carbamazepina, fenobarbital e isoniacida, pero deben esperarse efectos similares. Como el Itraconazol es metabolizado a través del CYP3A4, inhibidores potentes de esta enzima pueden incrementar la biodisponibilidad de Itraconazol. Ejemplos de estos son: ritonavir, indinavir, claritromicina.

2. Efectos del itraconazol sobre el metabolismo de otros medicamentos:

2.1. Itraconazol puede inhibir el metabolismo de drogas metabolizadas por la familia del citocromo 3A. Esto puede resultar en un incremento y/o prolongación de sus efectos, incluyendo los efectos adversos.

Después de suspender el tratamiento, los niveles de Itraconazol declinan gradualmente, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento (véase Farmacocinética y farmacodinamia). Esto debe ser tomado en cuenta cuando se considera el efecto inhibitorio de Itraconazol sobre medicamentos concomitantes.

Ejemplos: Medicamentos que no deben ser utilizados durante el tratamiento con Itraconazol: Terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam, midazolam oral, quinidina, pimozide, inhibidores de la reductasa HMG-CoA metabolizada por el CYP3A4 como simvastatina y lovastatina.

Medicamentos en los que se deben vigilar los niveles plasmáticos, y los efectos secundarios. Su dosificación, si es co-administrada con Itraconazol, debe ser reducida si es necesario.

Anticoagulantes orales. Inhibidores de proteasas HIV, como ritonavir, indinavir, saquinavir.

Ciertos agentes antineoplásicos como vinca alcaloides, busulfán, docetaxel y trimetrexate.

Bloqueadores de canales de calcio metabolizados por el CYP3A4 como dihidropiridinas y verapamil.

Ciertos agentes inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, rapamicina.

Otros: Digoxina, carbamazepina, buspirona, alfentanil, alprazolam, midazolam I.V., rifabutina, metilprednisolona.

2.2 No han sido observadas interacciones de Itraconazol con AZT (zidovudina) y fluvastatina. No se han observado interacciones de Itraconazol con el metabolismo del etinilestradiol y noretisterona (anticonceptivos orales).

3. Efecto en la unión a proteínas: Los estudios *in vitro* muestran que no hay interacción en la unión a proteínas plasmáticas entre itraconazol y propranolol, imipramina, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfametazina.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Elevación de las enzimas hepáticas en algunos pacientes.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Cuando se administran dosis elevadas en ratas gestantes (40 mg/kg/día o más) y en ratones (80 mg/kg/día o más Itraconazol) se ha mostrado un aumento en la incidencia de anomalías fetales y se han producido efectos adversos en el embrión. No existen estudios disponibles sobre el uso de Itraconazol en mujeres embarazadas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Dosis:

Para lograr la máxima absorción, es esencial que el Itraconazol se administre inmediatamente después de la comida principal. Las cápsulas deben ser deglutidas. (No abrirlas).

Esquemas continuos de tratamiento:

Tiña del cuerpo, tiña de la ingle, tiña interdigital en pies y manos: Una cápsula (100 mg) diariamente por 15 días. Sitios altamente queratinizados requieren de dos tratamientos consecutivos de 15 días cada uno (planta del pie y palma de la mano).

Pitiriasis versicolor: 1 cápsula (100 mg) al día durante 15 días.

Candidiasis oral: Una cápsula (100 mg) diariamente por 15 días. En algunos pacientes inmunocomprometidos, ej. con neutropenia, con SIDA o pacientes con trasplantes de órganos, la biodisponibilidad del Itraconazol puede ser disminuida, por lo tanto, las dosis deben ser duplicadas.

Queratitis micótica: 2 cápsulas (200 mg) al día durante 21 días.

Onicomiosis: 2 cápsulas (200 mg) al día durante 6 semanas (en uña de las manos).

Onicomiosis: 2 cápsulas (200 mg) al día durante 3 meses (en uña de los pies).

Esquemas cortos:

Piel:

Tiña del cuerpo, tiña de la ingle, tiña interdigital en pies y manos: 2 cápsulas (200 mg) diariamente, con el alimento principal por 7 días.

Tiña plantar, palmar: 2 cápsulas con el desayuno y 2 cápsulas con la cena por 7 días.

Onicomiosis: Tratamiento por pulsos (véase Tabla).

Un tratamiento con pulsos consiste en tomar dos cápsulas (200 mg) dos veces al día por una semana: Se recomienda un segundo pulso de tratamiento para infecciones en las uñas de las manos, y un tercer pulso de tratamiento para infección de las uñas de los pies.

Cada pulso de tratamiento debe estar separado por 3 semanas de intervalo sin tomar el medicamento. La repuesta clínica empieza a ser evidente con la regeneración de la uña, después de la terminación del tratamiento.

La eliminación de Itraconazol de tejidos es más lenta que la del plasma, por lo cual los efectos clínicos y micológicos óptimos se alcanzan 2 a 4 semanas después de terminado el tratamiento para infecciones de la piel y de 6 a 9 meses después de finalizado el tratamiento para infecciones de la uña.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se tiene información disponible. En caso de ingestión accidental de una sobredosis de Itraconazol se recomiendan medidas de sostén. Dentro de la primera hora después de la ingestión, el lavado gástrico puede ser realizado. Si se considera adecuado se puede administrar carbón activado. Itraconazol no es removible por hemodiálisis. No hay disponible un antídoto específico.

15. PRESENTACIONES

Caja con 6, 15, 30, 60 cápsulas para Venta al Público y Mercado de Genéricos Intercambiables.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.
Protéjase de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
Adminístrese después de los alimentos.
No se use en el embarazo ni en la lactancia.

18. NOMBRE Y DIRECCION DEL LABORATORIO

FARMACEUTICOS RAYERE, S.A.
Emiliano Zapata No. 72, Col. Portales
Deleg. Benito Juárez,
C.P. 03300 México, D.F.

19. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO E IPP

Reg. No. 617M2003 SSA IV

Clave IPP: HEAR-07330060100170 RM 2007

