SPORANOX®
(itraconazol)
Solución oral

RECUADRO DE ADVERTENCIA

Insuficiencia cardíaca congestiva, efectos cardíacos e interacciones farmacológicas

Insuficiencia cardíaca congestiva, efectos cardíacos:

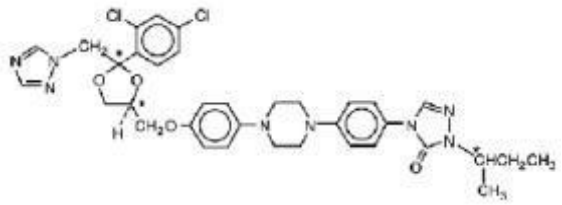
- **Si los signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva se producen durante la administración de SPORANOX® (itraconazol) Solución oral, se debe evaluar el uso continuado de SPORANOX®.**
- **Cuando se administró itraconazol por vía intravenosa en perros y humanos voluntarios sanos, se observaron efectos inotrópicos negativos. (Consulte CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES): Interacciones farmacológicas, REACCIONES ADVERSAS: Experiencia posterior a la comercialización y FARMACOLOGÍA CLÍNICA: más información para poblaciones especiales.**

Interacciones farmacológicas:

- **La administración conjunta de muchos sustratos de CYP3A4 está contraindicada con SPORANOX®. Algunos ejemplos de medicamentos que están contraindicados para la administración conjunta de SPORANOX® solución oral son: metadona, disopiramida, dofetilida, dronedarona, quinidina, isavuconazol, alcaloides del cornezuelo de centeno (como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)), irinotecán, lurasidona, midazolam oral, pimozida, triazolam, felodipina, nisoldipina, ivabradina, ranolazina, eplerenona, cisaprida, naloxegol, lomitapida, lovastatina, simvastatina, avanafilo, ticagrelor, finerenona, voclosporina.**
- **La administración conjunta con colchicina, fesoterodina y solifenacina está contraindicada en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal o hepática.**
- **La administración conjunta con eliglustat está contraindicada en sujetos que son metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 y en sujetos que toman inhibidores potentes o moderados de CYP2D6.**
- **La administración conjunta con venetoclax está contraindicada en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) durante el inicio de la dosis y la fase de aumento gradual de venetoclax. Ver PRECAUCIONES: sección Interacciones farmacológicas para ejemplos específicos.**
- **La administración conjunta con itraconazol puede causar concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos y puede aumentar o prolongar ambos efectos farmacológicos y/o reacciones adversas a estos medicamentos. Por ejemplo, el aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede provocar una prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares, incluida la aparición de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal. Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES: sección de Interacciones farmacológicas para ejemplos específicos.**

DESCRIPCIÓN

SPORANOX® es el nombre comercial del itraconazol, un agente antifúngico azólico. El itraconazol es una mezcla racémica 1:1:1:1 de cuatro diastereómeros (dos pares de enantiómeros), cada uno de los cuales posee tres centros quirales. Puede representarse mediante la siguiente fórmula estructural y nomenclatura:



(±)-1-[(R*)-sec-butil]-4-[p-[4-[p-[[(2R*,4S*)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil-Δ^2-1,2,4-triazolin-5-ona con (±)-1-[(R*)-sec-butil]-4-[p-[4-[p-[[(2S*,4R*)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-Δ^2-1,2,4-triazolin-5-ona

o

(±)-1-[(RS)-sec-butil]-4-[p-[4-[p-[[(2R, 4S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-Δ^2-1,2,4-triazolin-5-ona

El itraconazol tiene una fórmula molecular de $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ y un peso molecular de 705.64. Es un polvo blanco a levemente amarillento. Es insoluble en agua, muy poco soluble en alcoholes y libremente soluble en diclorometano. Tiene un pKa de 3.7 (basado en la extrapolación de valores obtenidos a partir de soluciones etanólicas) y un coeficiente de reparto (n-octanol/agua) de 5,66 a pH 8.1.

SPORANOX® (itraconazol) Solución oral contiene 10 mg de itraconazol por ml, solubilizado por hidroxipropil-β-ciclodextrina (400 mg/ml) como un complejo de inclusión molecular. SPORANOX® Solución oral es claro y de color amarillento con un pH objetivo de 2. Otros ingredientes son: ácido clorhídrico, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de sodio, sacarina de sodio, sorbitol, sabor a cereza 1, sabor a cereza 2 y sabor a caramelo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacocinética y metabolismo:

Itraconazol

Características farmacocinéticas generales

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2.5 horas siguientes a la administración de la solución oral. Como consecuencia de la farmacocinética no lineal, el itraconazol se acumula en el plasma durante la administración de dosis múltiples. Las concentraciones en estado estacionario generalmente se alcanzan en aproximadamente 15 días, con valores de $C_{máx}$ y AUC de 4 a 7 veces más altos que los observados después de una dosis única. Los valores de $C_{máx}$ en estado estacionario de aproximadamente 2 µg/ml se alcanzan después de la administración oral de 200 mg una vez al día. La semivida terminal de itraconazol generalmente varía de 16 a 28 horas después de una dosis única y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas. Una vez que se detiene el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen a una concentración casi indetectable en un plazo de 7 a 14 días, según la dosis y la duración del tratamiento. La depuración plasmática total media de itraconazol tras la administración intravenosa es de 278 ml/min. La depuración de itraconazol disminuye a dosis más altas debido al metabolismo hepático saturable.

Absorción

El itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración de la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2.5 horas siguientes a la administración de la solución oral. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol en condiciones de alimentación es de aproximadamente el 55 % y aumenta en un 30 % cuando la solución oral se toma en ayunas. La exposición al itraconazol es mayor con la solución oral que con la fórmula en cápsula cuando se administra la misma dosis del medicamento. (Consulte ADVERTENCIAS).

Distribución

La mayor parte del itraconazol en plasma se une a proteínas. (99.8 %), siendo la albúmina el principal componente de unión (99.6 % para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad por los lípidos. Solo el 0.2 % del itraconazol en plasma está presente como fármaco libre. El itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el cuerpo, (>700 l), lo que sugiere una amplia distribución en los tejidos. Se encontró que las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo eran dos o tres veces más altas que las concentraciones plasmáticas correspondientes, y la captación en los tejidos queratinosos, la piel en particular, hasta cuatro veces mayor. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho más bajas que en el plasma.

Metabolismo

El hígado metaboliza ampliamente el itraconazol en una gran cantidad de metabolitos. Los estudios *in vitro* han demostrado que la principal enzima implicada en el metabolismo del itraconazol es CYP3A4. El principal metabolito es el hidroxi-itraconazol, que tiene una actividad antifúngica *in vitro* comparable con la del itraconazol; las concentraciones plasmáticas mínimas de este metabolito son aproximadamente el doble de las de itraconazol.

Excreción

El itraconazol se excreta principalmente como metabolitos inactivos en la orina (35 %) y en las heces (54 %) dentro de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el metabolito activo hidroxi-itraconazol representan menos del 1 % de una dosis intravenosa. Según una dosis oral radiomarcada, la excreción fecal del fármaco inalterado varía del 3 % al 18 % de la dosis.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Se realizó un estudio farmacocinético con una dosis oral única de 200 mg de itraconazol en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: n = 7; hemodiálisis: n = 7; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: n = 5). En sujetos urémicos con una depuración de creatinina media de 13 ml/min.×1.73 m^2, la exposición, sobre la base del AUC, se redujo ligeramente en comparación con los parámetros de la población normal. Este estudio no demostró ningún efecto significativo de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal ambulatoria continua sobre la farmacocinética del itraconazol ($T_{máx}$, $C_{máx}$ y $AUC_{0–8\ h}$). Los perfiles de concentración plasmática en comparación con los perfiles de tiempo mostraron una amplia variación entre sujetos en los tres grupos.

Después de una única dosis intravenosa, la semivida terminal media de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (definida en este estudio como CrCl 50–79 ml/min), moderada (definida en este estudio como CrCl 20–49 ml/min) e insuficiencia renal grave (definida en este estudio como CrCl <20 ml/min) fueron similares a los de los sujetos sanos (rango de 42–49 horas medianas en comparación con 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos, respectivamente). La exposición global de itraconazol, sobre la base del AUC, se redujo en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave en aproximadamente un 30 % y 40 %, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal.

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal durante el uso prolongado de itraconazol. La diálisis no tiene ningún efecto sobre la vida media o la depuración de itraconazol o hidroxi-itraconazol. (Consulte PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática:

El itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. Se realizó un estudio farmacocinético en 6 sujetos sanos y 12 cirróticos a los que se les administró una dosis única de 100 mg de itraconazol en forma de cápsula. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la $C_{máx}$ media (47 %) y un aumento del doble en la vida media de eliminación (37 ± 17 horas en comparación con 16 ± 5 horas) de itraconazol en sujetos cirróticos en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, la exposición general a itraconazol, sobre la base del AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. No hay datos disponibles de pacientes cirróticos durante el uso prolongado de itraconazol. (Consulte CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disminución de la contractilidad cardíaca:

Cuando se administró itraconazol por vía intravenosa a perros anestesiados, se documentó un efecto inotrópico negativo relacionado con la dosis. En un estudio de infusión intravenosa de itraconazol realizado en voluntarios sanos, se observaron disminuciones transitorias y asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante imágenes SPECT sincronizadas; estos se resolvieron antes de la siguiente infusión, 12 horas después. Si los signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva aparecen durante la administración de SPORANOX® Solución oral, supervise cuidadosamente y considere otras alternativas de tratamiento que pueden incluir la interrupción del tratamiento con SPORANOX® Solución oral. (Consulte RECUADRO DE ADVERTENCIA, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas y REACCIONES ADVERSAS: Experiencia posterior a la comercialización para obtener más información).

Fibrosis quística:

En un estudio farmacocinético, se les administró a 17 pacientes con fibrosis quística de entre 7 y 28 años de edad solución oral de itraconazol 2.5 mg/kg dos veces por día durante 14 días. Dieciseis pacientes completaron el estudio. Las concentraciones en estado estacionario >250 ng/ml se lograron en 6 de 11 pacientes ≥16 años de edad, pero en ninguno de los 5 pacientes <16 años de edad. Se observó una gran variabilidad en los datos farmacocinéticos. (% CV para concentraciones mínimas = 98 % y 70 % para ≥16 y <16 años, respectivamente; % CV para AUC = 75 % y 58 % para ≥16 y <16 años, respectivamente). Si un paciente con fibrosis quística no responde a SPORANOX® Solución oral, debe considerarse la posibilidad de cambiar por un tratamiento alternativo.

Hidroxipropil-ß-ciclodextrina:

La biodisponibilidad oral de hidroxipropil-β-ciclodextrina administrada como solubilizante de itraconazol en solución oral es en promedio inferior al 0.5 % y es similar a la de la hidroxipropil-β-ciclodextrina sola. Esta baja biodisponibilidad oral de hidroxipropil-β-ciclodextrina no se modifica por la presencia de alimentos y es similar después de administraciones únicas y repetidas.

MICROBIOLOGÍA

Mecanismo de acción:

Los estudios *in vitro* han demostrado que el itraconazol inhibe la síntesis de ergosterol dependiente del citocromo P450, que es un componente vital de las membranas celulares de los hongos.

Actividad antimicrobiana:

Se ha demostrado que el itraconazol es activo contra la mayoría de las cepas del siguiente microorganismo, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas.

Candida albicans

Métodos de prueba de susceptibilidad:

Para obtener información específica sobre los criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: https://www.fda.gov/STIC.

Resistencia a los medicamentos:

Se han apartado *in vitro* varias especies de hongos aislados con susceptibilidad disminuida al itraconazol y de pacientes que recibieron terapia prolongada.

Candida krusei, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* son generalmente las especies de *Candida* menos susceptibles, con algunas cepas que muestran una resistencia inequívoca al itraconazol *in vitro*.

El itraconazol no es activo contra *Zygomycetes* (p. ej., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. y *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp.

Resistencia cruzada:

En el caso de candidiasis sistémica, si se sospecha la existencia de cepas de *Candida* resistentes al fluconazol, no se puede suponer que sean sensibles al itraconazol, por lo que se debe evaluar su sensibilidad antes de iniciar el tratamiento con itraconazol.

Varios estudios *in vitro* han informado que algunos hongos aislados clínicamente, incluida la especie *Candida*, con susceptibilidad reducida a un agente antifúngico azólico también pueden ser menos susceptibles a otros derivados azólicos. El hallazgo de resistencia cruzada depende de una serie de factores, incluida la especie evaluada, su historial clínico, los compuestos azólicos particulares comparados y el tipo de prueba de susceptibilidad que se realiza.

Los estudios (tanto *in vitro* como *in vivo*) sugieren que la actividad de la anfotericina B puede ser suprimida por una terapia antifúngica azólica previa. Al igual que lo que sucede con otros azoles, el itraconazol inhibe el paso de desmetilación de ^{14}C en la síntesis de ergosterol, un componente de la pared celular de los hongos. El ergosterol es el sitio activo de la anfotericina B. En un estudio, la actividad antifúngica de la anfotericina B contra las infecciones por *Aspergillus fumigatus* en ratones fue inhibida por la terapia con ketoconazol. Se desconoce la importancia clínica de los resultados de las pruebas obtenidos en este estudio.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Candidiasis orofaríngea:

Se han realizado dos estudios controlados aleatorios para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea (total n = 344). En un ensayo, la respuesta clínica a 7 o 14 días de solución oral de itraconazol, 200 mg/día, fue similar a la de los comprimidos de fluconazol y promedió el 84 % en todos los grupos. La respuesta clínica en este estudio se definió como curada o mejorada (solo signos y síntomas mínimos sin lesiones visibles). Aproximadamente un 5 % de los sujetos se perdieron durante el seguimiento antes de que se pudiera realizar una evaluación. La respuesta a la terapia de 14 días con itraconazol solución oral se asoció con una tasa de recaída más baja que la de 7 días de terapia con itraconazol. En otro ensayo, la tasa de respuesta clínica (definida como curada o mejorada) para la solución oral de itraconazol fue similar a la de las tabletas de clotrimazol y promedió aproximadamente el 71 % en ambos brazos, con aproximadamente un 3 % de sujetos perdidos durante el seguimiento antes de que se pudiera realizar cualquier evaluación. El 92 % de los pacientes en estos estudios eran seropositivos al VIH.

En un estudio abierto no controlado de pacientes seleccionados que no respondían clínicamente a los comprimidos de fluconazol (n = 74, todos pacientes VIH seropositivos), los pacientes fueron tratados con itraconazol solución oral 100 mg dos veces al día (se definió como “clínicamente no responde al fluconazol” en este estudio si recibió al menos una dosis de fluconazol en comprimidos de 200 mg/día durante un mínimo de 14 días). La duración del tratamiento fue de 14 a 28 días según la respuesta. Aproximadamente el 55 % de los pacientes tuvo una resolución completa de las lesiones orales. De los pacientes que respondieron y luego entraron en una fase de seguimiento (n = 22), todos recayeron dentro de 1 mes (mediana de 14 días) cuando se suspendió el tratamiento. Aunque no se habían realizado endoscopias iniciales, varios pacientes en este estudio desarrollaron síntomas de candidiasis esofágica mientras recibían tratamiento con solución oral de itraconazol.

La solución oral de itraconazol no se ha comparado directamente con otros agentes en un ensayo controlado de pacientes similares.

Candidiasis esofágica:

Un estudio doble ciego aleatorizado (n = 119, 111 de los cuales eran seropositivos para el VIH) comparó la solución oral de itraconazol (100 mg/día) con comprimidos de fluconazol (100 mg/día). La dosis de cada uno se incrementó a 200 mg/día para los pacientes que no respondieron inicialmente. El tratamiento continuó durante 2 semanas después de la resolución de los síntomas, durante todo el tratamiento de 3–8 semanas. La respuesta clínica (una evaluación global de cura o mejora) no fue significativamente diferente entre los dos brazos del estudio, y promedió aproximadamente el 86 %, con 8 % de pacientes perdidos durante el seguimiento. A seis de 53 (11 %) pacientes tratados con itraconazol y 12/57 (21 %) de los pacientes tratados con fluconazol se les aumentó la dosis a 200 mg en este ensayo. Del subgrupo de pacientes que respondieron y entraron en una fase de seguimiento (n = 88), aproximadamente el 23 % recayó en ambos brazos en 4 semanas.

INDICACIONES Y USO

SPORANOX® (itraconazol) Solución oral está indicado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica.

(Consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales, ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS: Experiencia posterior a la comercialización para obtener más información).

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia cardíaca congestiva:

SPORANOX® (itraconazol) Solución oral no debe administrarse a pacientes con evidencia de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o antecedentes de ICC, excepto para el tratamiento de infecciones que ponen en riesgo la vida u otras infecciones graves. (Consulte RECUADRO DE ADVERTENCIA, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas - Bloqueadores de los canales de calcio, REACCIONES ADVERSAS: Experiencia posterior a la comercialización y FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales).

Interacciones farmacológicas:

Está contraindicada la administración conjunta de SPORANOX® con varios sustratos de CYP3A4. Algunos ejemplos de medicamentos en los que aumentan las concentraciones plasmáticas son: levacetilmetadol (levometadil), metadona, disopiramida, dofetilida, dronedarona, quinidina, isavuconazol, alcaloides del cornezuelo de centeno (como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)), irinotecán, lurasidona,

midazolam oral, pimozida, triazolam, felodipina, nisoldipina, ivabradina, ranolazina, eplerenona, cisaprida, naloxegol, lomitapida, lovastatina, simvastatina, avanafilo, ticagrelor, finerenona, voclosporina. Además, la administración conjunta con colchicina, fesoterodina y solifenacina está contraindicada en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal o hepática, y la administración conjunta con eliglustat está contraindicada en sujetos que son metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 y en sujetos que toman inhibidores potentes o moderados de CYP2D6. (Consulte PRECAUCIONES: Sección de Interacciones farmacológicas para ver ejemplos específicos.) Este aumento en las concentraciones farmacológicas causado por la administración conjunta de itraconazol puede aumentar o prolongar tanto los efectos farmacológicos como las reacciones adversas a estos fármacos. Por ejemplo, el aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede provocar una prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares, incluida la aparición de torsade de pointes, una arritmia potencialmente mortal. Algunos ejemplos específicos se enumeran en PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas.

La administración conjunta con venetoclax está contraindicada en pacientes con LLC/LLCP durante el inicio de la dosis y la fase de aumento gradual de venetoclax debido a un posible aumento del riesgo del síndrome de lisis tumoral.

SPORANOX® está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad al itraconazol. Existe información limitada sobre la hipersensibilidad cruzada entre el itraconazol y otros agentes antifúngicos azólicos. Se debe tener precaución cuando se prescribe SPORANOX® a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos:

SPORANOX® se ha asociado con casos raros de hepatotoxicidad grave, que incluyen insuficiencia hepática y muerte. Algunos de estos casos no tenían una enfermedad hepática preexistente ni una afección médica subyacente grave, y algunos de estos casos se desarrollaron durante la primera semana de tratamiento. Si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con una enfermedad hepática, se debe interrumpir el tratamiento y realizar pruebas para evaluar la función hepática. Se desaconseja enfáticamente el uso continuado de SPORANOX® o la reanudación del tratamiento con SPORANOX® a menos que exista una situación grave o potencialmente mortal en la que el beneficio esperado exceda el riesgo. (Consulte PRECAUCIONES: Información para pacientes y REACCIONES ADVERSAS).

Arritmias cardíacas:

Se han producido arritmias cardíacas potencialmente mortales y/o muerte súbita en los pacientes que usaban fármacos tales como cisaprida, pimozida, metadona o quinidina concomitantemente con SPORANOX® y/u otros inhibidores de CYP3A4. La administración concomitante de estos fármacos con SPORANOX® está contraindicada. (Consulte RECUADRO DE ADVERTENCIA, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas).

Enfermedad cardíaca:

SPORANOX® Solución oral no debe utilizarse en pacientes con evidencia de disfunción ventricular a menos que el beneficio supere claramente el riesgo. En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, los médicos deben revisar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con SPORANOX®. Estos factores de riesgo incluyen enfermedades cardíacas como enfermedad isquémica y valvular, enfermedad pulmonar significativa, como por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Estos pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de ICC, deben ser tratados con precaución y deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de ICC durante el tratamiento. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante la administración de SPORANOX® Solución oral, supervise cuidadosamente y considere otras alternativas de tratamiento que pueden incluir la interrupción de la administración de SPORANOX® Solución oral.

Se ha demostrado que el itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo. Cuando se administró itraconazol por vía intravenosa a perros anestesiados, se documentó un efecto inotrópico negativo relacionado con la dosis. En un estudio de infusión intravenosa de itraconazol realizado en voluntarios sanos, se observaron disminuciones transitorias y asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante imágenes SPECT sincronizadas; estos se resolvieron antes de la siguiente infusión, 12 horas después.

SPORANOX® se ha asociado con informes de insuficiencia cardíaca congestiva. En la experiencia posterior a la comercialización, la insuficiencia cardíaca se informó con mayor frecuencia en pacientes que recibieron una dosis diaria total de 400 mg, aunque también se notificaron casos entre los que recibieron dosis diarias totales más bajas.

Los bloqueadores de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que pueden sumarse a los del itraconazol. Además, el itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar conjuntamente itraconazol y bloqueadores de los canales de calcio debido a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. La administración concomitante de SPORANOX® y felodipina o nisoldipina está contraindicada.

Se han notificado casos de ICC, edema periférico y edema pulmonar en el período posterior a la comercialización entre pacientes en tratamiento por onicomicosis y/o infecciones fúngicas sistémicas. (Consulte CONTRAINDICACIONES, FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales, PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas y REACCIONES ADVERSAS: Experiencia posterior a la comercialización para obtener más información).

Pseudoaldosteronismo:

El pseudoaldosteronismo, manifestado por la aparición de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión, y resultados anormales de laboratorio (hipocalemia, renina y aldosterona séricas bajas, y deoxicortisol elevado), se ha informado con el uso de itraconazol en el entorno posterior a la comercialización. Controle la presión arterial y los niveles de potasio y trate según sea necesario. El tratamiento del pseudoaldosteronismo puede incluir la suspensión de SPORANOX®, la sustitución con un medicamento antifúngico adecuado que no esté asociado al pseudoaldosteronismo, o el uso de antagonistas receptores de aldosterona.

Potencial de interacción:

SPORANOX® tiene potencial para interacciones farmacológicas clínicamente importantes. La administración conjunta de medicamentos específicos con itraconazol puede ocasionar cambios en la eficacia de itraconazol y/o el fármaco coadministrado, efectos potencialmente mortales y/o muerte súbita. Los medicamentos que están contraindicados, no recomendados o recomendados para su uso con precaución en combinación con itraconazol se enumeran en PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas.

Intercambiabilidad:

SPORANOX® (itraconazol) Solución oral y SPORANOX® Cápsulas no deben ser utilizados de manera intercambiable. Esto se debe a que la exposición al fármaco es mayor con la Solución Oral que con las Cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco. Solo se ha demostrado que SPORANOX® Solución oral es eficaz para candidiasis orofaríngea y/o esofágica.

Hidroxipropil-β-ciclodextrina:

SPORANOX® Solución oral contiene el excipiente hidroxipropil-β-ciclodextrina que produjo adenocarcinomas en el intestino grueso y adenocarcinomas pancreáticos en el tejido exocrino demostrado en un estudio de carcinogénesis de rata. Estos hallazgos no se observaron en un estudio similar de carcinogenicidad en ratones. La relevancia clínica de estos adenocarcinomas es desconocida. (Consulte PRECAUCIONES: Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad).

Tratamiento de pacientes con neutropenia grave:

SPORANOX® Solución oral como tratamiento para candidiasis orofaríngea y/o esofágica no se investigó en pacientes con neutropenia grave. Debido a sus propiedades farmacocinéticas, SPORANOX® Solución oral no se recomienda para el inicio del tratamiento en pacientes con riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad:

Se han observados casos raros de hepatotoxicidad grave en el tratamiento con SPORANOX®, entre ellos, algunos casos dentro de la primera semana. Se recomienda que el monitoreo de la función hepática se tenga en cuenta en todos los pacientes que recibieron SPORANOX®. El tratamiento debe interrumpirse de inmediato y se deben realizar pruebas de función hepática en pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieran disfunción hepática.

Neuropatía:

Si se produce una neuropatía que pueda atribuirse a SPORANOX® Solución oral, se debe interrumpir el tratamiento.

Fibrosis quística:

Si un paciente con fibrosis quística no responde a SPORANOX® Solución oral, debe considerarse la posibilidad de cambiar a una terapia alternativa (consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales).

Pérdida de la audición:

Se han notificado casos de hipoacusia transitoria o permanente en pacientes que reciben tratamiento con itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración simultánea de quinidina, que está contraindicada (consulte RECUADRO DE ADVERTENCIA: Interacciones farmacológicas, CONTRAINDICACIONES: Interacciones farmacológicas y PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas). La pérdida auditiva generalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

Información para pacientes:

- Se ha demostrado que solo SPORANOX® Solución oral es eficaz para la candidiasis orofaríngea y/o esofágica.
- SPORANOX® Solución oral contiene el excipiente hidroxipropil-β-ciclodextrina que produjo adenocarcinomas en el intestino grueso y adenocarcinomas pancreáticos en el tejido exocrino en un estudio de carcinogénesis de rata. Estos hallazgos no se observaron en un estudio similar de carcinogenicidad en ratones. Se desconoce la relevancia clínica de estos adenocarcinomas. (Consulte PRECAUCIONES: Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad).

- La administración de SPORANOX® Solución oral en condiciones de ayuno mejora la disponibilidad sistémica de itraconazol. Indique a los pacientes que tomen SPORANOX® Solución Oral sin alimentos, si es posible.
- SPORANOX® Solución oral y SPORANOX® Cápsulas no deben ser utilizados de manera intercambiable.
- Informe a los pacientes los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, e indíqueles que si presentan estos signos o síntomas durante la administración de SPORANOX®, deben suspender el tratamiento con SPORANOX® y comunicarse con su proveedor de atención médica inmediatamente.
- Indique a los pacientes que suspendan el tratamiento con SPORANOX® de inmediato y que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran una disfunción hepática. Dichos signos y síntomas pueden incluir fatiga inusual, anorexia, náuseas y/o vómitos, ictericia, orina oscura o heces pálidas.
- Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico antes de tomar cualquier medicamento concomitante con itraconazol para asegurarse de que no haya posibles interacciones farmacológicas.
- Indique a los pacientes que puede aparecer pérdida de la audición con el uso de itraconazol. La pérdida auditiva generalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes. Indique a los pacientes que interrumpan el tratamiento e informen a sus médicos si se presentan síntomas de pérdida de la audición.
- Informe a los pacientes pueden experimentar mareos o visión borrosa/doble debido al tratamiento con itraconazol. Informe a los pacientes que si experimentan estos eventos, no deben conducir ni utilizar máquinas.

Interacciones farmacológicas:

Efecto de SPORANOX® sobre otros fármacos

El itraconazol y su principal metabolito, el hidroxi-itraconazol, son potentes inhibidores del CYP3A4. El itraconazol es un inhibidor de los transportadores de medicamentos o glucoproteína-P y proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM). En consecuencia, SPORANOX® tiene el potencial para interactuar con muchos medicamentos concomitantes que resulta en aumento de cualquiera de los dos o, a veces disminución de las concentraciones de los fármacos concomitantes. El aumento de las concentraciones puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con el fármaco concomitante que pueden ser graves o potencialmente mortales en algunos casos (p. ej, prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, depresión respiratoria, reacciones hepáticas adversas, reacciones de hipersensibilidad, mielodepresión, hipotensión, convulsiones, angioedema, fibrilación auricular, bradicardia, priapismo). Las concentraciones reducidas de fármacos concomitantes pueden reducir su eficacia. La siguiente tabla enumera ejemplos de

medicamentos cuyas concentraciones pueden verse afectadas por el itraconazol, pero no es una lista completa.

Consulte la etiqueta aprobada del producto para familiarizarse con las vías de interacción, el potencial de riesgo y las medidas específicas que deben adoptarse con respecto a cada fármaco concomitante antes de iniciar el tratamiento con SPORANOX®.

Aunque muchas de las interacciones farmacológicas clínicas descritas en la Tabla 1 a continuación se basan en la información con un antifúngico azólico similar, el ketoconazol, se espera que estas interacciones se produzcan con SPORANOX®.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas con SPORANOX® que afectan a las concentraciones de los medicamentos concomitantes	
Ejemplos de clase de medicamento concomitante	**Prevención o manejo**
Interacciones farmacológicas con SPORANOX® que aumentan las concentraciones del fármaco concomitante y pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con el medicamento concomitante	
Bloqueadores Alfa	
Alfuzosina Silodosina Tamsulosina	No recomendado durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Analgésicos	
Metadona	Contraindicado durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Fentanilo	No se recomienda durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Alfentanilo Buprenorfina (IV y sublingual) Oxicodona[a] Sufentanilo	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Antiarrítmicos	
Disopiramida Dofetilida Dronedarona Quinidina[a]	Contraindicado durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Digoxina[a]	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.

Antibacterianos	
Bedaquilina[a]	No se recomienda el uso concomitante de SPORANOX® durante más de 2 semanas en cualquier momento durante el tratamiento con bedaquilina.
Rifabutina	No se recomienda durante 2 semanas antes, durante y después del tratamiento con SPORANOX®. Consulte también la Tabla 2.
Claritromicina	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante. Consulte también la Tabla 2.
Trimetrexato	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Anticoagulantes y antiplaquetarios	
Ticagrelor	Contraindicado durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Apixabán Rivaroxabán Vorapaxar	No se recomienda durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Cilostazol Dabigatrán Warfarina	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Anticonvulsivos	
Carbamazepina	No se recomienda durante 2 semanas antes, durante y después del tratamiento con SPORANOX®. Consulte también la Tabla 2.
Medicamentos antidiabéticos	
Repaglinida[a] Saxagliptina	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Antihelmínticos, antifúngicos y antiprotozoarios	
Isavuconazonio	Contraindicado durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Praziquantel	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Arteméter-lumefantrina Quinina[a]	Controle las reacciones adversas.
Fármacos antimigrañosos	
Alcaloides del cornezuelo (p. ej, dihidroergotamina, ergotamina)	Contraindicado durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Eletriptán	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.

Antineoplásicos		
Irinotecán		Contraindicado durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Venetoclax		Contraindicado durante el inicio de la dosis y la fase de aumento gradual en pacientes con LLC/LLCP. Consulte la información de prescripción de venetoclax para conocer las instrucciones de posología y control de la seguridad.
Mobocertinib[a]		Evite el uso durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Ceritinib Cobimetinib[a] Crizotinib Dabrafenib Dasatinib Docetaxel	Ibrutinib Lapatinib Nilotinib Olaparib[a] Pazopanib Sunitinib Trabectedina Trastuzumab-emtansina Alcaloides de la vinca	Evite el uso durante 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Entractinib[a] Pemigatinib[a] Talazoparib[a]		Consulte la información de prescripción de entrectinib, pemigatinib y talazoparib para conocer las instrucciones de posología si no se puede evitar el uso concomitante.
Glasdegib		Consulte la información de prescripción de glasdegib para el control de la seguridad si no se puede evitar el uso concomitante.
Bortezomib Brentuximab-vedotina Busulfán Erlotinib Gefitinib[a] Idelalisib Imatinib Ixabepilona	Nintedanib Panobinostat Ponatinib Ruxolitinib Sonidegib Tretinoína Vandetanib[a]	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante. Para idelalisib: consulte también la Tabla 2.
Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos		
Alprazolam[a] Aripiprazol[a] Buspirona[a] Cariprazina Diazepam[a] Haloperidol[a]	Midazolam (IV)[a] Quetiapina Ramelteon Risperidona[a] Suvorexant	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.

Zopiclona[a]	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Lurasidona Midazolam (oral)[a] Pimozida Triazolam[a]	Contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Antivirales	
Daclatasvir Indinavir[a] Maraviroc	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante. Para indinavir: consulte también la Tabla 2.
Cobicistat Elvitegravir (potenciado con ritonavir) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir Ritonavir Saquinavir (sin potenciar)[a]	Controle las reacciones adversas.
Elbasvir/grazoprevir Glecaprevir/pibrentasvir Fumarato de disoproxilo de tenofovir	No se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. Controle las reacciones adversas. Controle las reacciones adversas.
Betabloqueadores	
Nadolol[a]	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Bloqueadores de los canales de calcio	
Felodipina[a] Nisoldipina	Contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Diltiazem Otras dihidropiridinas Verapamil	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante. Para diltiazem: consulte también la Tabla 2.
Varios medicamentos cardiovasculares	
Ivabradina Ranolazina	Contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Aliskiren[a] Riociguat Sildenafilo (para hipertensión pulmonar) Tadalafilo (para hipertensión pulmonar)	No se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. Para sildenafilo y tadalafilo, consulte también Medicamentos urológicos a continuación.
Bosentán Guanfacina	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.

Anticonceptivos*	
Dienogest Ulipristal	Controle las reacciones adversas.
Diuréticos	
Eplerenona Finerenona	Contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Medicamentos gastrointestinales	
Cisaprida Naloxegol	Contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Aprepitant Loperamida[a]	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Netupitant	Controle las reacciones adversas.
Inmunosupresores	
Voclosporina	Contraindicado durante y hasta por 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Everolimus Sirolimus Temsirolimus (IV)	No se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Budesonida (inhalación)[a] Budesonida (sin inhalación) Ciclesonida (inhalación) Ciclosporina (IV)[a] Ciclosporina (sin IV) Dexametasona[a] Fluticasona (inhalación)[a] Fluticasona (nasal) Metilprednisolona[a] Tacrolimus (IV)[a] Tacrolimus (oral)	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Medicamentos reductores de lípidos	
Lomitapida Lovastatina[a] Simvastatina[a]	Contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Atorvastatina[a]	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Medicamentos respiratorios	
Salmeterol	No se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
ISRS, tricíclicos y antidepresivos relacionados	
Venlafaxina	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.

Medicamentos urológicos	
Avanafilo	Contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Fesoterodina	*Pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave*: contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. *Otros pacientes*: controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Solifenacina	*Pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave*: contraindicado durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. *Otros pacientes*: controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Darifenacina Vardenafilo	No se recomienda durante el tratamiento y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Dutasterida Oxibutinina[a] Sildenafilo (para la disfunción eréctil) Tadalafilo (para la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna) Tolterodina	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante. Para sildenafilo y tadalafilo, consulte también Medicamentos cardiovasculares más arriba.
Drogas diversas y otras sustancias	
Colchicina	*Pacientes con insuficiencia hepática:* contraindicado durante el tratamiento y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. *Otros pacientes*: no se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Eliglustat	*CYP2D6 EMs[c] tomando un inhibidor de CYP2D6 fuerte o moderado, CYP2D6 IMs[c] o CYP2D6 PMs[c]*: contraindicado durante el tratamiento y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. *CYP2D6 EM[c] sin tomar un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6*: controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de eliglustat.

Lumacaftor/ivacaftor	No se recomienda 2 semanas antes, durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Alitretinoína (oral) Cabergolina Cannabinoides Cinacalcet Galantamina Ivacaftor	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.
Valbenazina	Es necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante. Consulte la información del prospecto de valbenazina para obtener instrucciones sobre la posología.
Antagonistas del receptor de vasopresina	
Conivaptán Tolvaptán	No se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Interacciones farmacológicas con SPORANOX® que disminuyen las concentraciones del fármaco concomitante y pueden reducir su eficacia	
Antineoplásicos	
Regorafenib	No se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Medicamentos gastrointestinales	
Saccharomyces boulardii	No se recomienda durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos	
Meloxicam[a]	Puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco concomitante.

[*] Los inhibidores CYP3A4 (incluido el itraconazol) pueden aumentar las concentraciones de hormonas anticonceptivas sistémicas.
[a] Sobre la base de información clínica sobre interacciones farmacológicas con itraconazol.
[b] Sobre la base de 400 mg de bedaquilina una vez al día durante 2 semanas.
[c] ME: metabolizadores extensos; MI: metabolizadores intermedios, ML: metabolizadores lentos.

Efecto de SPORANOX® sobre otros fármacos

El itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta vía metabólica o modifican la actividad del CYP3A4 pueden influir en la farmacocinética de itraconazol. Algunos medicamentos concomitantes tienen el potencial de interactuar con SPORANOX®, lo que provoca un aumento o a veces una disminución de las concentraciones de SPORANOX®. El aumento de las concentraciones puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con SPORANOX®. La disminución de las concentraciones puede reducir la eficacia de SPORANOX®.

La siguiente tabla enumera ejemplos de medicamentos que pueden afectar las concentraciones del itraconazol, pero no es una lista completa. Consulte la etiqueta aprobada del producto para familiarizarse con las vías de interacción, el potencial de riesgo y las medidas específicas que deben adoptarse con respecto a cada fármaco concomitante antes de iniciar el tratamiento con SPORANOX®.

Aunque muchas de las interacciones farmacológicas clínicas descritas en la Tabla 2 a continuación se basan en la información con un antifúngico azólico similar, el ketoconazol, se espera que estas interacciones se produzcan con SPORANOX®.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas con otros fármacos que afectan las concentraciones de SPORANOX®	
Ejemplos de clase de medicamento concomitante	**Prevención o manejo**
Interacciones farmacológicas con otros fármacos que aumentan las concentraciones de SPORANOX® y pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con SPORANOX®	
Antibacterianos	
Ciprofloxacina[a] Eritromicina[a] Claritromicina[a]	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de SPORANOX®.
Antineoplásicos	
Idelalisib	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de SPORANOX®. Consulte también la Tabla 1.
Antivirales	
Cobicistat Darunavir (potenciado con ritonavir) Elvitegravir (potenciado con ritonavir) Fosamprenavir (potenciado con ritonavir) Indinavir[a] Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir Ritonavir Saquinavir	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de SPORANOX®. Para boceprevir, cobicistat, elvitegravir, indinavir, ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir con o sin dasabuvir, ritonavir y saquinavir, consulte también la Tabla 1.
Bloqueadores de los canales de calcio	
Diltiazem	Controle las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de SPORANOX®. Consulte también la tabla anterior.

Interacciones farmacológicas con otros fármacos que disminuyen las concentraciones de SPORANOX® y pueden reducir la eficacia de SPORANOX®	
Antibacterianos	
Isoniazida Rifampicina[a]	No se recomienda 2 semanas antes y durante el tratamiento con SPORANOX®.
Rifabutina[a]	No se recomienda durante 2 semanas antes, durante el tratamiento y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. Consulte también la Tabla 1.
Anticonvulsivos	
Fenobarbital Fenitoína[a]	No ser recomienda 2 semanas antes y durante el tratamiento con SPORANOX®.
Carbamazepina	No se recomienda durante 2 semanas antes, durante el tratamiento y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®. Consulte también la Tabla 1.
Antivirales	
Efavirenz[a] Nevirapina[a]	No se recomienda 2 semanas antes y durante el tratamiento con SPORANOX®.
Otros fármacos y sustancias	
Lumacaftor/Ivacaftor	No se recomienda 2 semanas antes, durante y 2 semanas después del tratamiento con SPORANOX®.

[a] Sobre la base de la información sobre interacciones farmacológicas clínicas con itraconazol.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad:

Itraconazol

El itraconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones tratados por vía oral durante 23 meses a niveles de dosis de hasta 80 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la dosis humana máxima recomendada [DHMR] de 400 mg/día en función de comparaciones del área de la superficie corporal). Las ratas macho tratadas con 25 mg/kg/día (0.6 veces la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal) mostraron una incidencia ligeramente mayor de sarcoma de tejido blando. Estos sarcomas pueden haber sido una consecuencia de la hipercolesterolemia, que es una respuesta de las ratas, pero no de los perros ni de los seres humanos, a la administración crónica de itraconazol. Las ratas hembra tratadas con 50 mg/kg/día (1.2 veces la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal) tuvieron una mayor incidencia de carcinoma de células escamosas de pulmón (2/50) en comparación con el grupo no tratado. Aunque la aparición de carcinoma de células escamosas en el pulmón es muy poco común en ratas no tratadas, el aumento en este estudio no fue estadísticamente significativo.

El itraconazol no produjo efectos mutagénicos cuando se analizó en la prueba de reparación del ADN (síntesis de ADN no programada) en hepatocitos primarios de rata, en las pruebas de Ames con *Salmonella typhimurium* (6 cepas) y *Escherichia coli*, en las pruebas de mutación del gen del linfoma de ratón, en un prueba de mutación letal recesiva (*Drosophila melanogaster*), en pruebas de aberración cromosómica en linfocitos humanos, en una prueba de transformación celular con células de fibroblastos de embriones de ratón C3H/10T½ C18, en una prueba de mutación letal dominante en ratones machos y hembras, y en pruebas de micronúcleos en ratones y ratas.

El itraconazol no afectó la fertilidad de ratas macho o hembra tratadas por vía oral con niveles de dosis de hasta 40 mg/kg/día (1 vez la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal), aunque hubo toxicidad parental en este nivel de dosis. Los signos más graves de toxicidad parental, incluida la muerte, estaban presentes en el siguiente nivel de dosis más alto, 160 mg/kg/día (4 veces la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal).

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

La hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD) es el excipiente solubilizante utilizado en SPORANOX® Solución oral.

Se halló que la hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD) produce neoplasias en el intestino grueso en dosis de 5000 mg/kg/día en estudio de carcinogenicidad en ratas. Esta dosis fue de aproximadamente 3 veces la cantidad que contiene la dosis clínica recomendada de SPORANOX® Solución oral (16 g) basada en comparaciones corporales. Se desconoce la relevancia clínica de este descubrimiento. La incidencia ligeramente mayor de adenocarcinomas en el intestino grueso se relacionó con los cambios hipertróficos/hiperplásicos e inflamatorios en la mucosa colónica provocados por el aumento de las fuerzas osmóticas inducidas por la HP-β-CD.

Además, se halló que la HP-β-CD produce hiperplasia y neoplasia exocrina pancreática cuando se administra por vía oral a ratas en dosis de 500, 2000 o 5000 mg/kg/día durante 25 meses. Los adenocarcinomas del páncreas exocrino producidos en los animales tratados no se observaron en el grupo no tratado y no se informaron en los controles históricos. La dosis clínica máxima recomendada de SPORANOX® Solución Oral contiene aproximadamente 3.3 veces la cantidad de HP-β-CD que había en la dosis de 500 mg/kg/día, basándose en comparaciones de superficie corporal. Este hallazgo no se observó en el estudio de carcinogenicidad en ratones con dosis de 500, 2000 o 5000 mg/kg/día durante 22–23 meses. Este hallazgo tampoco se observó en un estudio de toxicidad de 12 meses en perros o en un estudio de toxicidad de 2 años en monos cynomolgus hembra.

Dado que el desarrollo de los tumores pancreáticos puede estar relacionado con una acción mitogénica de la colecistoquinina y debido a que no hay evidencia de que la colecistoquinina tenga una acción mitogénica en el hombre, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

La HP-β-CD no tiene efectos antifertiles y no es mutagénica.

Embarazo: efectos teratogénicos:

Se halló que el itraconazol causa un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas a niveles de dosis de aproximadamente 40–160 mg/kg/día (1-4 veces la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal), y en ratones a niveles de dosificación de aproximadamente 80 mg/kg/día (1 vez la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal). Se ha demostrado que el itraconazol atraviesa la placenta en un modelo de rata. En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos importantes; en ratones, consistió en encefalocele y/o macroglosia.

SPORANOX® Solución oral contiene el excipiente hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD). La HP-β-CD no tiene ningún efecto embriotóxico directo ni teratogénico.

No existen estudios en mujeres embarazadas. SPORANOX® debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio supera el riesgo potencial. La anticoncepción altamente eficaz debe continuarse durante todo el tratamiento con SPORANOX® y durante los 2 meses siguientes a la finalización del mismo.

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado casos de anomalías congénitas. (Consulte REACCIONES ADVERSAS: Experiencia posterior a la comercialización).

Madres en período de lactancia:

El itraconazol se excreta en la leche materna; por lo tanto, los beneficios esperados del tratamiento con SPORANOX® para la madre deben considerarse frente a los riesgos potenciales de la exposición a itraconazol para el lactante. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades del Servicio de Salud Pública de los EE. UU. recomiendan a las mujeres infectadas con VIH que no amamanten para evitar una posible transmisión del VIH a bebés no infectados.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de SPORANOX® en pacientes pediátricos.

Se desconocen los efectos a largo plazo del itraconazol sobre el crecimiento óseo en niños. En tres estudios de toxicología con ratas, itraconazol indujo defectos óseos a niveles de dosis bajos de 20 mg/kg/día (0.5 veces la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal). Los defectos inducidos incluyeron actividad reducida de la placa ósea, adelgazamiento de la zona compacta de los huesos grandes y aumento de la fragilidad ósea. A un nivel de dosificación de

80 mg/kg/día (10 veces la DHMR) durante 1 año o 160 mg/kg/día (2 veces la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal) durante 1 año o 160 mg/kg/día (4 veces la DHMR en función de comparaciones del área de la superficie corporal) durante 6 meses, el itraconazol indujo la aparición de una pulpa dentaria pequeña con apariencia hipocelular en algunas ratas.

Uso geriátrico:

En los estudios clínicos de SPORANOX® Solución oral no se incluyó a un número suficiente de personas mayores de 65 años como para determinar si responden de manera diferente a la de los pacientes más jóvenes. Se aconseja el uso de SPORANOX® Solución oral en estos pacientes solo si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda tener en cuenta la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada para que refleje la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Se han notificado casos de hipoacusia transitoria o permanente en pacientes de edad avanzada que reciben tratamiento con itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración simultánea de quinidina, que está contraindicada (consulte RECUADRO DE ADVERTENCIA: Interacciones farmacológicas, CONTRAINDICACIONES: Interacciones farmacológicas y PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas).

Insuficiencia renal:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición al itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se administre itraconazol en estos pacientes y puede ser necesario un ajuste de la dosis. (Consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre este fármaco en estos pacientes. Se recomienda que los pacientes con deterioro de la función hepática sean monitorizados cuidadosamente cuando tomen SPORANOX®. Se recomienda tener en cuenta la prolongada semivida de eliminación del itraconazol observada en el ensayo clínico de dosis única oral con cápsulas de itraconazol en pacientes cirróticos cuando se decida iniciar un tratamiento otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas elevadas o anormales o con enfermedad hepática activa, o que hayan experimentado toxicidad hepática con otros fármacos, se desaconseja firmemente el tratamiento con SPORANOX®, a menos que se trate de una situación grave o que ponga en peligro la vida, en la que el beneficio esperado supere el riesgo. Se recomienda la monitorización de la función hepática en pacientes con anomalías de la función hepática preexistentes o en aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos. (Consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

REACCIONES ADVERSAS

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

SPORANOX® se ha asociado con casos raros de hepatotoxicidad grave, que incluyen insuficiencia hepática y muerte. Algunos de estos casos no tenían una enfermedad hepática preexistente ni una afección médica subyacente grave. Si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con una enfermedad hepática, se debe interrumpir el tratamiento y realizar pruebas de función hepática. Se deben revaluar los riesgos y beneficios del uso de SPORANOX® (consulte ADVERTENCIAS: Efectos hepáticos y PRECAUCIONES: Hepatotoxicidad e información para pacientes).

Eventos adversos informados en ensayos de candidiasis orofaríngea o esofágica

Los datos de experiencia adversa en los EE. UU. proceden de 350 pacientes inmunocomprometidos (332 VIH seropositivos/SIDA) tratados por candidiasis orofaríngea o esofágica. La Tabla 3 a continuación detalla los eventos adversos informados por al menos 2 % de los pacientes tratados con SPORANOX® Solución oral en ensayos clínicos en los EE. UU. Los datos de los pacientes que recibieron agentes de comparación en estos ensayos se incluyen para su comparación.

Tabla 3: Resumen de eventos adversos informados por ≥2 % de los pacientes tratados con SPORANOX® en ensayos clínicos en los Estados Unidos (total)

Sistema del cuerpo humano/evento adverso	Itraconazol		Fluconazol (n = 125†) %	Clotrimazol (n = 81‡) %
	Total (n = 350*) %	Todos estudios controlados (n = 272) %		
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	11	10	11	5
Diarrea	11	10	10	4
Vómitos	7	6	8	1
Dolor abdominal	6	4	7	7
Estreñimiento	2	2	1	0
El cuerpo como un todo				
Fiebre	7	6	8	5
Dolor en el pecho	3	3	2	0
Dolor	2	2	4	0
Fatiga	2	1	2	0
Problemas respiratorios				
Tos	4	4	10	0
Disnea	2	3	5	1
Neumonía	2	2	0	0
Sinusitis	2	2	4	0
Aumento del esputo	2	3	3	1
Trastornos de piel y apéndice				
Erupción	4	5	4	6
Aumento de la sudoración	3	4	6	1
Trastorno de la piel no especificado	2	2	2	1
Sistema nervioso central/periférico				
Dolor de cabeza	4	4	6	6
Mareos	2	2	4	1
Trastornos del mecanismo de resistencia				
Infección por Pneumocystis carinii	2	2	2	0
Trastornos psiquiátricos				
Depresión	2	1	0	1

* De los 350 pacientes, 209 fueron tratados por candidiasis orofaríngea en estudios controlados, 63 fueron tratados por candidiasis esofágica en estudios controlados y 78 fueron tratados por candidiasis orofaríngea en un estudio abierto.

† De los 125 pacientes, 62 fueron tratados por candidiasis orofaríngea y 63 fueron tratados por candidiasis esofágica.

‡ Los 81 pacientes fueron tratados por candidiasis orofaríngea.

Los eventos adversos reportados por menos del 2 % de los pacientes en los ensayos clínicos en los Estados Unidos con SPORANOX® incluyen: insuficiencia suprarrenal, astenia, dolor de espalda, deshidratación, dispepsia, disfagia, flatulencia, ginecomastia, hematuria, hemorroides, sofocos, complicación de la implantación, infección no especificada, lesión, insomnio, dolor de pecho masculino, mialgia, faringitis, prurito, rinitis, escalofríos, ulceras bucales, alteración del gusto, acúfenos, infección del tracto respiratorio superior, visión anormal y disminución de peso. Se han

notificado edema, hipocalemia y trastornos menstruales en ensayos clínicos con cápsulas de itraconazol.

Eventos adversos informados en otros ensayos clínicos

En un ensayo clínico comparativo en pacientes que recibieron itraconazol intravenoso seguido de SPORANOX® Solución oral o que recibieron anfotericina B, se informaron los siguientes eventos adversos en el tratamiento de itraconazol intravenoso/SPORANOX® que no se enumeran más arriba en la subsección "Eventos adversos informados en ensayos de candidiasis esofágica u orofaríngea" ni se enumeraron más abajo como informes posteriores a la comercialización de reacciones adversas al medicamento: aumento de la creatinina sérica, aumento del nitrógeno ureico en sangre, función renal anormal, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipotensión, taquicardia e infiltración pulmonar.

Además, se informaron las siguientes reacciones adversas al medicamento en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos de SPORANOX® Solución oral.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca;

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: edema;

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia;

Trastornos nutricionales y del metabolismo: hipocalemia;

Trastornos en el sistema reproductivo y mamario: trastornos menstruales.

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales al fármaco asociadas con itraconazol que se han notificado en ensayos clínicos de SPORANOX® Cápsulas e itraconazol IV, excluyendo el término de reacción adversa "Inflamación en el lugar de la inyección", que es específico de la vía de administración de la inyección:

Trastornos cardíacos: insuficiencia ventricular izquierda;

Trastornos gastrointestinales: trastornos gastrointestinales;

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: edema facial;

Trastornos hepatobiliares: ictericia, función hepática anormal;

Investigaciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, análisis de orina anormal;

Trastornos nutricionales y del metabolismo: hiperglucemia, hipercalemia;

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia;

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión;

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal;

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos: disfonía;

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción eritematosa;

Trastornos vasculares: hipertensión.

Además, se notificó la siguiente reacción adversa al medicamento solo en niños que participaron en los ensayos clínicos de SPORANOX® Solución oral: Inflamación de las mucosas.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas a los medicamentos que identificaron por primera vez durante la experiencia posterior a la comercialización con SPORANOX® (todas las formulaciones) se enumeran en la Tabla 4 a continuación. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 4: Informes posteriores a la comercialización de reacciones adversas a los medicamentos

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune:	Anafilaxia; reacciones anafilácticas, anafilactoides y alérgicas; enfermedad del suero; edema angioneurótico
Trastornos del sistema endócrino:	Pseudoaldosteronismo
Trastornos nutricionales y del metabolismo:	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso:	Neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, temblor
Trastornos oculares:	Alteraciones visuales, que incluyen visión borrosa y diplopía
Trastornos auditivos y laberínticos:	Pérdida auditiva transitoria o permanente
Trastornos cardíacos:	Insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales:	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:	Hepatotoxicidad grave (incluidos algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal), hepatitis, aumento reversible de las enzimas hepáticas
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, vasculitis leucocitoclástica, alopecia, fotosensibilidad, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos:	Artralgia
Trastornos renales y urinarios:	Incontinencia urinaria, polaquiuria
Trastornos en el sistema reproductivo y mamas:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:	Edema periférico
Investigaciones:	Aumento en la creatina fosfocinasa

Existe información limitada sobre el uso de SPORANOX® durante el embarazo. Durante la experiencia postcomercialización se notificaron casos de anomalías congénitas que incluyen malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, malformaciones cardiovasculares y oftalmológicas, así como múltiples malformaciones cromosómicas. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX® (Consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas para obtener más información).

SOBREDOSIS

El itraconazol no se elimina mediante diálisis. En caso de sobredosis accidental, deben emplearse medidas de soporte. Comuníquese con un centro certificado de control de intoxicaciones para obtener la información más actualizada sobre el tratamiento de una sobredosis de SPORANOX® (itraconazol) Solución oral (1-800-222-1222 o www.poison.org). En general, los eventos adversos notificados con una sobredosis han sido consistentes con las reacciones adversas al fármaco ya enumeradas en este prospecto de itraconazol. (Consulte REACCIONES ADVERSAS).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica:

Se debe enjuagar la boca enérgicamente con la solución (10 ml por vez) durante varios segundos y luego tragar la solución.

La dosis recomendada de SPORANOX® (itraconazol) Solución oral para candidiasis orofaríngea es de 200 mg (20 ml) al día durante 1 a 2 semanas. Los signos y síntomas clínicos de la candidiasis orofaríngea generalmente se resuelven en varios días.

Para los pacientes con candidiasis orofaríngea que no responden/son refractarios al tratamiento con comprimidos de fluconazol, la dosis recomendada es de 100 mg (10 ml) dos veces al día. En los pacientes que responden al tratamiento, la respuesta clínica se observará en 2 a 4 semanas. Se puede esperar que los pacientes tengan un recaída poco después de la suspensión del tratamiento. En este momento, los datos disponibles sobre la seguridad del uso a largo plazo (>6 meses) de SPORANOX® Solución oral son limitados.

La dosis recomendada de SPORANOX® Solución oral para la candidiasis esofágica es de 100 mg (10 ml) al día durante un tratamiento mínimo de tres semanas. El tratamiento debe continuar durante 2 semanas después de la resolución de los síntomas. Se pueden prescribir dosis de hasta 200 mg (20 ml) por día según el criterio médico en base a la respuesta del paciente al tratamiento.

SPORANOX® Solución oral y SPORANOX® Cápsulas no deben ser utilizados de manera intercambiable. Indique a los pacientes que tomen SPORANOX® Solución oral sin alimentos, si es posible. Solo se ha demostrado que SPORANOX® Solución oral es eficaz para candidiasis orofaríngea y/o esofágica.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se administre este fármaco en estos pacientes. (Consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales y PRECAUCIONES).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre este fármaco a esta población de pacientes. (Consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones especiales, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

FORMA DE SUMINISTRO

SPORANOX® (itraconazol) Solución oral está disponible en frascos de vidrio ámbar de 150 ml (NDC 50458-295-15) que contienen 10 mg de itraconazol por ml.

Almacenar a 25 °C (77 °F) o menos. No congelar.

Revisado: 12/2024

Para obtener información sobre la patente: www.janssenpatents.com

©2024 Janssen Pharmaceutical Companies

Fabricado para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560, USA

cp-220679v6