SALIMIDIN®
ITRACONAZOL 100 mg
Cápsulas con microgránulos

Venta bajo receta — Industria Argentina

FÓRMULA
Cada cápsula de microgránulos contiene: Itraconazol 100 mg. Excipientes; Azúcar en esferas, aminometacrilato copolimero, HPMC,PEG 6000, Dióxido de titanio, Azul FD&C N°1, Amarillo FD&C N°5, gelatina c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente sintético triazol antifúngico.

INDICACIONES
SALIMIDIN (Itraconazol) cápsulas, está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos y no inmunocomprometidos:
1. Blastomicosis, pulmonar y extrapulmonar.
2. Histoplasmosis, incluyendo enfermedad pulmonar cavitaria crónica e histoplasmosis no meníngea diseminada.
3. Aspergilosis pulmonar y extrapulmonar, en el caso de aquellos pacientes que son intolerantes o refractarios a la terapia con Amfotericina "B".
4. Onicomicosis en las uñas de los dedos del pie debida a dermatofitos (tinea unguium), con o sin afección sobre las uñas de las manos.
Antes del inicio de la terapia en cuestión, deben obtenerse cultivos de especies fúngicas, así como deben efectuarse estudios de laboratorio (nivel de humedad, histopatología, serología) a fin de poder aislar e identificar los organismos que causan enfermedades. La terapia puede ser instituida antes de conseguir los resultados de los cultivos y antes de saber el resultado de los demás tests de laboratorio. No obstante, una vez disponibles dichos resultados, la terapia antimicótica debe ser ajustada conforme a ellos.
Blastomicosis: Se llevaron a cabo análisis sobre los datos obtenidos de dos estudios controlados, no concurrentes y a rótulo abierto (n:73 combinados) en pacientes con condición inmune normal o anormal. La dosis media administrada fue de 200 mg/día. Una respuesta ante la mayor parte de los signos y síntomas fue observada dentro de las primeras dos semanas. Los signos y síntomas desaparecieron por completo una vez transcurridos de 3 a 6 meses. Los resultados de estos dos estudios demostraron una evidencia fundamental con respecto al grado de efectividad de Itraconazol, para el tratamiento de la Blastomicosis, comparados con los datos en materia de la historia natural de los casos no tratados.
Histoplasmosis: Se llevaron a cabo análsis sobre los datos obtenidos de dos estudios controlados, no concurrentes y a rótulo abierto (n:34 combinados), en pacientes con condición inmune normal o anormal (no se incluyeron aquellos pacientes infectados con HIV). La dosis media administrada fue de 200 mg/día. Una respuesta ante la mayor parte de los signos y síntomas fue observada dentro de las primeras dos semanas. Los signos y síntomas desaparecieron por completo una vez transcurridos de 3 a 12 meses. Los resultados de estos dos estudios demostraron una evidencia fundamental con respecto al grado de efectividad de Itraconazol, para el tratamiento de la Histoplasmosis, comparados en materia de la historia natural de los casos no tratados.
Histoplasmosis en pacientes infectados con HIV: Se obtuvieron datos a partir de análisis efectuados sobre un pequeño número de pacientes infectados con HIV. Estos datos sugieren que la frecuencia de respuesta de Histoplasmosis en pacientes con HIV es similar a aquella alcanzada en el grupo de pacientes no infectados con HIV. El curso clínico de histoplasmosis en pacientes infectados con HIV es más severo, y por lo general requiere una terapia de mantenimiento destinada a impedir recaidas. En la actualidad, se están realizando estudios tendientes a investigar la eficacia y seguridad de Itraconazol en pacientes con HIV, incluyendo los regímenes óptimos de dosificación para las terapias de tratamiento y mantenimiento.
Aspergilosis: Se llevaron a cabo análisis sobre los datos obtenidos de un protocolo a rótulo abierto, "de uso exclusivo de pacientes", debidamente diseñado para que Itraconazol esté disponible para el tratamiento de aquellos pacientes que no obtuvieron los resultados necesarios o que resultaron ser directamente intolerantes a la terapia con Amfotericina "B" (n:190). Estos hallazgos fueron corroborados por dos estudios menos importantes, a rótulo abierto, (n:31 combinados) en la misma población de pacientes. La mayor parte de los pacientes adultos fue tratada con una dosis diaria de 200 a 400 mg con una duración media de 3 meses. Los resultados de estos estudios demostraron una evidencia fundamental con respecto del grado de efectividad de Itraconazol, como terapia de segunda línea, destinado al tratamiento de la aspergilosis, comparados con los datos en materia de la historia natural de casos de aquellos pacientes que no obtuvieron los resultados necesarios o que resultaron ser directamente intolerantes a la terapia con Amfotericina "B".
Onicomicosis: Se llevaron a cabo análisis sobre los datos obtenidos de tres estudios controlados por placebo y a doble ciego (n:214 en total), en pacientes con onicomicosis en las uñas de los dedos del pie y a los cuales se les administró una dosis de 200 mg/día, una vez por día, durante 12 semanas consecutivas. Los resultados de estos estudios demostraron una cura micológica en el 54% de los pacientes, la cual fue definida como una ocurrencia simultánea del KOH negativo más el cultivo negativo. El 35% de los pacientes fue considerado dentro del marco global exitoso (desde el punto de vista de la cura micológica más una participación clara o mínima de las uñas, disminuyendo significativamente la cantidad de síntomas); 14% de los pacientes demostró experimentar una cura micológica más una cura de naturaleza clínica (clearance de los signos con o sin una deformidad residual de la uña afectada). El tiempo medio para conseguir resultados exitosos fue de alrededor de 10 meses. El 21% de los pacientes pertenecientes al grupo que alcanzó resultados satisfactorios evidenció recaídas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Modo de acción: Estudios in vitro han demostrado que el Itraconazol inhibe la síntesis de Ergosterol, la cual es dependiente del citocromo P-450. El Ergosterol es un componente vital de las membranas celulares fúngicas.
Farmacocinética: *Nota: Las concentraciones plasmáticas reportadas más adelante fueron medidas a partir de una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) especialmente diseñada para analizar el comportamiento de Itraconazol. Cuando Itraconazol en el plasma es medido mediante un determinado bioensayo, los valores reportados son aproximadamente 3,3 más elevados que aquellos valores obtenidos a partir de la HPLC, debido a la presencia del metabolito bioactivo hidroxiItraconazol.
Se procedió a estudiar tanto la farmacocinética de Itraconazol, luego de efectuada una administración por vía intravenosa, así como la biodisponibilidad absoluta de esta droga en un estudio de cruzamiento randomizado del cual participaron 6 voluntarios sanos. El clearance plasmático promedió los 381 +/- 95 ml/min, mientras que el volumen aparente de distribución promedió los 796 +/-185 ml/min. En el análisis de Itraconazol, la biodisponibilidad oral absoluta resultó ser del 55%. La biodisponibilidad oral de Itraconazol es máxima cuando el Itraconazol es ingerido junto con las comidas. La farmacocinética del Itraconazol fue objeto de estudio cuando se analizaron 6 voluntarios sanos que recibieron, en una investigación clínica de cruzamiento, dosis únicas de 100 mg de Itraconazol, habiendo ingerido la totalidad de la comida o no. Asimismo, estos 6 voluntarios también recibieron 50 mg ó 20 mg, luego de haber finalizado la ingesta de toda la comida, en un estudio de cruzamiento. El hecho de duplicar la dosis de Itraconazol resulta en aproximadamente un triple aumento en los valores de las concentraciones plasmáticas de Itraconazol. La absorción de Itraconazol en condiciones adversas, como por ejemplo, cuando se estudiaron pacientes con aclorhidria relativa o absoluta, o pacientes con SIDA o voluntarios que tomaron supresores de secreción del ácido gástrico (por ejemplo, inhibidores del H2) fue aumentada cuando el Itraconazol fue administrado con una gaseosa. La absorción de Itraconazol se vió incrementada cuando Itraconazol fue coadministrado con una gaseosa con un ABCo-∞ y una Cmax que aumentaban a valores de 75 +/- 121% y 95 +/- 128%, respectivamente. 30 voluntarios sanos recibieron dosis únicas de 200 mg de Itraconazol en ayunas, junto con ya sea: (1) agua, (2) agua luego de haberse administrado una dosis de 150 mg de Ranitidina dos veces al día, durante 3 días, ó (3) con una gaseosa, luego de haberse administrado 150 mg de Ranitidina dos veces al día, durante 3 días. Cuando se procedió a administrar Itraconazol, luego de pretratamiento con Ranitidina, Itraconazol fue absorbido en menor cantidad, si se compara con el momento en el que se administró únicamente Itraconazol, registrándose así disminuciones del ABCo-∞ y la Cmax que oscilaban en los 39 +/- 37% y 42 +/- 39% respectivamente. Cuando Itraconazol fue administrado con gaseosa, luego de efectuado el pretratamiento con Ranitidina, la absorción de Itraconazol fue comparable con aquella observada cuando Itraconazol fue administrado sólo. Se alcanzaron concentraciones a estado estacionario dentro de los 15 días con posterioridad a la administración de las dosis orales de 50-400 mg diarias. Los resultados provenientes de un estudio farmacocinético sugieren que Itraconazol puede experimentar un metabolismo de saturación al administrarse dosis múltiples. Itraconazol es extensivamente metabolizado por el hígado en un importante número de metabolitos. La excreción fecal de la droga madre varía entre 3-18% de la dosis. La excreción renal de la droga madre es inferior al 0,03% de la dosis administrada. Cerca del 40% de la dosis es excretada como metabolitos inactivos en la orina. Ninguno de los metabolitos excretados por sí solos representa más del 5% de una dosis. Las principales vías metabólicas son la escisión oxidativa de un anillo de dioxolano, la oxidación alifática en el sustituyente 1-metilpropil, el N-dealquilación de este 1-metilpropil, degradación oxidativa del anillo piperazina y la escisión de Triazolona. Las concentraciones plasmáticas de Itraconazol en aquellos sujetos con insuficiencia renal fueron comparables con aquellas obtenidas en personas sanas. El efecto ejercido por la dificultad hepática sobre la concentración plasmática de Itraconazol resulta desconocido. En tal sentido, se recomienda un exhaustivo monitoreo de las concentraciones plasmáticas de Itraconazol en pacientes que evidencien trastornos hepáticos.
La unión a proteínas plasmáticas de Itraconazol equivalen a 99,8% y el de hidroxiItraconazol es del 99,5%. Itraconazol no es eliminado a través de la hemodiálisis. En estudios con animales, Itraconazol es extensivamente distribuido en los tejidos lipofílicos. Las concentraciones de Itraconazol en los tejidos grasos, epiplón y en los tejidos del hígado, riñón y piel son de 2 a 20 veces los valores de las concentraciones plasmáticas correspondientes. Ciertos líquidos acuosos, tales como el líquido cefalorraquídeo y la saliva contienen insignificantes cantidades de la droga.
Microbiología: Itraconazol exhibe una actividad in vitro contra: Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Histoplasma duboisii, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus y Cryptococcus neoformans. Itraconazol asimismo exhibe diversas actividades in vitro contra los efectos de Sporothrix schenckii, Trichophyton spp, Candida albicans y Candida spp. El metabolito bioactivo, hidroxiItraconazol, no ha sido objeto de evaluación en lo referente a su actividad contra Histoplasma capsulatum y Blastomcytes dermatitidis. No obstante, aún debe determinarse cúal es la correlación existente entre los resultados de la concentración mínima inhibitoria (MIC) y el resultado clínico en lo referente a los agentes antifúngicos derivados de azoles. Itraconazol administrado por vía oral fue activo en una variedad de modelos animales de infección fúngica, habiéndose utilizado para ello cepas de hongos obtenidas a partir de test estándar de laboratorio. La actividad fungistática ha quedado demostrada entre las distintas infecciones fúngicas diseminadas provocadas por Blastomcyes dermatitidis, Histoplasma dubiosii, Aspergillus fumigatus, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Paracocicioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Trichophyton brurum y Trichophyton mentagrophytes. Itraconazol administrado en dosis de 2,5 mg/kg y 5,0 mg/kg vía oral y parenteral, incrementó las frecuencias de supervivencia y los sistemas de órganos esterilizados en cobayos normales e inmunosuprimidos, con infecciones diseminadas y provocadas por Aspergillus fumigatus. Itraconazol administrado en dosis orales diarias de 40 mg/kg y 80 mg/kg, incrementó las frecuencias de supervivencia en conejos normales que padecían infecciones diseminadas y en ratas inmunosuprimidas con infección pulmonar ocasionada por el Aspergillus fumigatus respectivamente. Además, el Itraconazol ha demostrado que posee una actividad antifúngica en una variedad de modelos animales que se encuentran infectados por Candida albicans y por otras especies de Candida. Estudios in vivo han sugerido que la actividad de Amfotericina "B" puede ser suprimida por la terapia antifúngica con azoles. Tal como ocurre con otros azoles, Ketoconazol e Itraconazol inhiben el paso de desmetilación del 14C en la síntesis de Ergosterol, un componente de la pared celular de los diferentes hongos.
Ergosterol se caracteriza por ser el sitio activo para la Amfotericina "B". En un estudio, la actividad antifúngica de Amfotericina "B" contra las infecciones propias del Aspergillus fumigatus en los ratones fue inhibida por la terapia de Ketoconazol.
Se desconoce cuál es la significancia clínica de los resultados de los diferentes test que componen este estudio.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
SALIMIDIN debe ser tomado junto con las comidas completas a fin de garantizar una absorción máxima.
Para el tratamiento contra la Blastomicosis e Histaplasmosis: La dosis recomendada es de 200 mg diarios (2 cápsulas). De no observarse ninguna mejoría clara o en caso de evidencias de un progreso en el desarrollo de la enfermedad fúngica, la dosis debe ser aumentada en incrementos de 100 mg, hasta llegar a una cantidad máxima de 400 mg. Aquellas dosis situadas por encima de los 200 mg deben ser administradas en dosis divididas.
Para el tratamiento de Aspergilosis: La dosis de 200 a 400 mg diarios de Itraconazol es la recomendada para estos casos. Ante situaciones que ponen en riesgo la vida del paciente: Si bien estos estudios no han determinado una dosis de carga, de acuerdo con los datos farmacocinéticos, se recomienda que una dosis de carga de 200 mg (2 cápsulas) tres veces al día (es decir 600 mg/día) sea administrada durante el transcurso de los primeros tres días. El tratamiento debe ser continuado durante, al menos, 3 meses y hasta el momento en que los parámetros clínicos y los test de laboratorio indiquen que la infección fúngica activa ha desaparecido. Las recomendaciones anteriores para el tratamiento de la Blastomicosis e Histoplasmosis se fundamentan a partir de los resultados obtenidos en dos estudios a rótulo abierto en un grupo de pacientes con Blastomicosis (n:73) y con Histoplasmosis (n:34); en estos estudios, los resultados fueron comparados con el resultado aguardado en el caso de los pacientes que no fueron sometidos a tratamiento alguno, según los controles históricos.
La recomendación para el tratamiento contra la aspergilosis se basa principalmente en los resultados de un protocolo a rótulo abierto, en un único paciente, diseñado de tal manera que Itraconazol sea disponible, para aquellos pacientes que evidenciaron resultados negativos o que fueron intolerantes a la terapia con Amfotericina "B" (n:190). Esta recomendación es avalada por dos estudios a rótulo abierto, (n:31) en la misma población de pacientes.
Para el tratamiento de la Onicomicosis: La dosis de 200 mg diarios de Itraconazol, una vez al día, durante el término de 12 semanas consecutivas.

CONTRAINDICACIONES
La coadministración de Terfenadina, Astemizol o Cisaprida con Itraconazol está contraindicada. La administración concomitante de Itraconazol con Triazolán oral, o con Midazolán oral está contraindicada. Itraconazol no debe ser administrado para el tratamiento de la Onicomicosis en pacientes embarazadas o a mujeres que intentan quedar embarazadas. Itraconazol está contraindicado en aquellos pacientes que han demostrado una conocida hipersensibilidad a la droga o a sus excipientes. No existe ninguna información disponible con respecto a la hipersensibilidad de cruzamiento entre Itraconazol y otros agentes azoles antifúngicos. Debe tenerse sumo cuidado cuando se receta Itraconazol con conocida hipersensibilidad a otros azoles.

ADVERTENCIAS
La coadministración de Terfenadina e Itraconazol está contraindicada. En tal sentido se han producido serios efectos adversos de naturaleza cardiovascular, incluyendo muerte y taquicardia ventricular en aquellos pacientes que tomaron Itraconazol concomitantemente con Terfenadina. Esto se debe a las elevadas concentraciones de Terfenadina causadas por Itraconazol. Otro antifúngico azol de administración oral, Ketoconazol, inhibe el metabolismo del Astemizol, lo cual resulta en elevadas concentraciones de Astemizol y de su metabolito activo, Desmetilastemizol, el cual puede prolongar los intervalos de QT. Basándose en los resultados de un estudio in vitro y en la semejanza química de Itraconazol y Ketoconazol, la administración de Astemizol e Itraconazol está contraindicada. La coadministración de Cisaprida e Itraconazol está contraindicada. En tal sentido, se han producido serios efectos adversos de naturaleza cardiovascular, incluyendo muerte y taquicardia ventricular en aquellos pacientes que tomaron Itraconazol concomitantemente con Cisaprida. Durante las investigaciones clínicas llevadas a cabo antes de la etapa de comercialización se produjeron tres casos de hepatitis idiosincrásica reversible, los cuales fueron reportados entre más de 2500 pacientes que tomaron Itraconazol. Uno de los pacientes desarrolló una hepatitis fulminante y murió durante la administración de Itraconazol. Debido a que este paciente se encontraba bajo tratamiento con múltiples medicamentos, la asociación causal entre esta muerte e Itraconazol resulta incierta. En caso de comprobarse un desarrollo de los signos síntomas clínicos consistentes en la prevalencia de una enfermedad hepática, que puede ser atribuible a los efectos de Itraconazol, la administración de este medicamento debe ser entonces discontinuada. La coadministración de Astemizol con Itraconazol está contraindicada. La administración concurrente de Ketoconazol oral con Cisaprida ha resultado en concentraciones plasmáticas de Cisaprida marcadamente elevadas, prolongados intervalos de QT y se ha visto raramente asociada con arritmias ventricualres. Debido a una potente inhibición del sistema de la enzima hepática, fundamentalmente responsable del metabolismo del citocromo (de Cisaprida) P450 3 A4, se aguarda que Itraconazol aumente de modo significativo las concentraciones plasmáticas de Cisaprida, por lo tanto, el uso concomitante de Itraconazol está contraindicado.

PRECAUCIONES
Generalidades: Los valores pertenecientes a los test que evalúan las enzimas hepáticas deben ser monitoreados en aquellos pacientes que evidencien anormalidades de funciones hepáticas preexistentes. Los valores de los tests de las enzimas hepáticas deben ser monitoreados periódicamente, sobre todo en aquellos pacientes que están recibiendo un continuo tratamiento durante más de un mes, o bien en aquellos pacientes que desarrollaren en cualquier momento, signos o síntomas indicativos de una disfunción hepática. SALIMIDIN debe ser administrado luego de una comida completa. En ayunas la absorción de Itraconazol fue reducida ante la presencia de la acidez gástrica disminuída. La absorción de Itraconazol puede ser disminuída con la administración concomitante de antiácidos o supresores de la secreción del ácido gástrico. Los estudios realizados en ayunas demostraron que la administración con 8 onzas (100 g) de una bebida cola resultaron en una absorción aumentada de Itraconazol en los pacientes con SIDA, o en pacientes con aclohidria relativa o absoluta. Se desconoce cuál es el grado de incremento relativo sobre los efectos de una comida completa.
Interacciones con otras drogas: Tanto Itraconazol como su principal metabolito, hidroxiItraconazol, son inhibidores del sistema enzimático correspondiente al citocromo P450 3 A4. La coadministración de este medicamento con drogas que se hallan fundamentalmente metabolizadas por el sistema enzimático correspondiente al citocromo P450 3 A4, puede resultar en incrementadas concentraciones plasmáticas de las drogas que podían aumentar o prolongar los efectos tanto terapéuticos como adversos. Por lo tanto, salvo que se recetare lo contrario, los ajustes adecuados en materia de dosificación pueden ser necesarios. La coadministración de Terfenadina con Itraconazol ha conducido a incrementadas concentraciones plasmáticas de Terfenadina, lo cual ha resultado en raros ejemplos de disritmias cardíacas que ponen en riesgo la vida del paciente.
Otro azol antifúngico de administración oral, Ketoconazol, inhibe el metabolismo de Astemizol, lo cual ha resultado en incrementadas concentraciones plasmáticas de Astemizol y de su metabolito activo, Desmetilastemizol, el cual puede prolongar los intervalos de QT. Datos obtenidos a partir de estudios in vitro sugieren que Itraconazol, cuando es comparado con Ketoconazol, ejerce un efecto menos pronunciado sobre el sistema de biotransformación responsable del metabolismo de Astemizol. Basándose en la semejanza química de Itraconazol y Ketoconazol, la coadministración de Astemizol e Itraconazol está contraindicada.
Los datos farmacocinéticos en humanos también indican que Ketoconazol, administrado por vía oral, inhibe el metabolismo de Cisaprida, lo cual ha resultado en un incremento de 8 veces en el ABC media de Cisaprida. Según tales datos, se sugiere que la coadministación de Ketoconazol oral y Cisaprida puede resultar en la prolongación de intervalo del QT en el ECG (electrocardiograma). Datos in vitro han sugerido que Itraconazol, también de una manera significativa, inhibe el sistema de biotransformación fundamentalmente responsable del metabolismo de Cisaprida; por lo tanto, la administración concomitante de Itraconazol con Cisaprida está contraindicada. La coadministración de Itraconazol con Midazolán o Triazolán ha resultado en incrementadas concentraciones plasmáticas de estas dos últimas drogas. Este hecho puede potenciar y prolongar los efectos hipnóticos y sedativos. Estos agentes no deben ser utilizados en aquellos pacientes ya tratados con Itraconazol. Si Midazolán es administrado parenteralmente, se requiere cierta precaución especial debido a que el efecto sedativo puede ser prolongado. La coadministración de Itraconazol y Ciclosporina, Tacrolimus o Digoxina ha resultado en incrementadas concentraciones plasmáticas de estas tres últimas drogas. Así, las concentraciones de Ciclosporina, Tacrolimus y Digoxina deben ser monitoreadas al comienzo de la terapia con Itraconazol, y a partir de allí periódicamente. Las dosis de estas tres drogas deben ser ajustadas de manera adecuada. Se han producido muy pocos informes de rabdomiólisis que han involucrado a pacientes con transplantes renales que recibieron una combinación de Itraconazol, Ciclosporina y los inhibidores de la inductasa HMG-CoA, Lovastatina o Simvastatina. Cuando Itraconazol fue administrado con Fenitoína, Rifampicina o con antagonistas H2 se reportaron concentraciones plasmáticas reducidas de Itraconazol. Se aconseja que el médico monitoree las concentraciones plasmáticas de Itraconazol cuando cualquiera de estas drogas se administran concurrentemente. Así, en caso de necesidad, el profesional debe aumentar la dosis de Itraconazol. Si bien no se realizaron estudios al respecto, la administración de Itraconazol y Fenitoína puede alterar el metabolismo de Fenitoína; por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de Fenitoína deben ser controladas cuando esta droga es administrada concurrentemente con Itraconazol. Según otros informes, Itraconazol se caracteriza por incrementar el efecto anticoagulante de las drogas similares a Cumarina. Por lo tanto, el tiempo de protombina debe ser cuidadosamente seleccionado en aquellos pacientes que recibieron Itraconazol y drogas similares a Cumarina de manera concurrente. Las concentraciones plasmáticas relativas de los agentes azoles antifúngicos presentan valores reducidos cuando son administrados concurrentemente con Isoniazida. Las concentraciones plasmáticas de Itraconazol deben ser objeto de un exhaustivo monitoreo cuando Itraconazol e Isoniazida son coadministrados. Se ha reportado una severa hipoglicemia en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo concomitantemente agentes azoles antifúngicos y agentes hipoglicémicos por vía oral. Las concentraciones de glucosa en la sangre deben ser cuidadosamente monitoreadas cuando Itraconazol y los agentes hipoglicémicos orales son coadministrados. Se han reportado tinnitus y disminución auditiva en pacientes que están recibiendo concomitantemente Itraconazol y Quinidina. Se reportaron casos de edema en pacientes que encontraban recibiendo concomitantemente Itraconazol y compuestos bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina. Pueden ser necesarios algunos ajustes adecuados en materia de dosificación.
Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad: El Itraconazol no evidenció prueba alguna de potencial de carcinogenicidad en ratones tratados oralmente durante el transcurso de 23 meses con una dosis de hasta 80 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis máxima humana recomendada MRHD). Las ratas macho tratadas con una dosis de 25 mg/kg/día (3,1 x MRHD) presentaron una incidencia ligeramente incrementada de sarcoma en el tejido suave. Debe destacarse que dichos sarcomas pueden haber sido una consecuencia de hipercolesterolemia, que es una respuesta de las ratas, pero no de perros o humanos, a la administración crónica de Itraconazol. Las ratas hembras tratadas con una dosis de 50 mg/kg/día (6,25 x MRHD) no llegaron a presentar ninguna incidencia de aumento de carcinoma escamoso de pulmón (2/50), según lo comparado con el grupo que no fue sometido a ningún tratamiento. Si bien la aparición de carcinoma celular en el pulmón es extremadamente habitual en ratas no tratadas, el incremento obtenido en este estudio no resultó ser estadísticamente significativo. Itraconazol no produjo ningún efecto mutagénico cuando fue ensayado en los sistemas que componen los adecuados tests bacterianos, no mamarios y mamarios. Itraconazol no afectó la fertilidad de las ratas macho o hembra tratadas oralmente con una dosis de hasta 40 mg/kg/día (5 x MRHD), aunque se hubiese constatado toxicidad parental en este nivel de dosificación. Se registraron signos más severos de toxicidad parental, incluyendo muerte, en el siguiente nivel más elevado de dosificación: El de 100 mg/kg/día (20 x MRHD).
Embarazo: *Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría "C": Se comprobó que el Itraconazol provoca un incremento relacionado con la dosis en la toxicidad maternal, embriotoxicidad y teratogenicidad en aquellas ratas que recibieron niveles de dosificación de aproximadamente, 40-160 mg/kg/día (5-20 x MRHD), y en ratones que recibieron niveles de dosificación de aproximadamente 80 mg/kg/día (10 x MRHD). En las ratas, el efecto teratogénico consistió en defectos esqueléticos; en los ratones, encefaloceles y/o macroglosia. No se llevaron a cabo estudios en embarazadas. Itraconazol debe ser recetado para el tratamiento de las infecciones fúngicas en la etapa del embarazo sólo si el beneficio fuese más importante que el riesgo potencial. Itraconazol no debe ser administrado para el tratamiento de la onicomicosis en embarazadas o en aquellas mujeres que puedan quedar embarazadas, salvo que la paciente se encontrare tomando medidas efectivas destinadas a impedir la posibilidad de embarazo, o que la paciente empiece la terapia al segundo o tercer día del siguiente período menstrual normal. Los métodos anticonceptivos eficaces deben adoptarse durante el desarrollo del tratamiento con Itraconazol y durante el transcurso de los dos meses posteriores.
Lactancia: Itraconazol es excretado en la leche materna. Por lo tanto, no debe administrarse SALIMIDIN a mujeres en etapa de lactancia.
Uso pediátrico: El grado de eficacia y seguridad de ITRACONAZOL no ha sido establecido en pacientes pediátricos.
Pacientes infectados con HIV: Debido a que se ha reportado hipoclorhidria en sujetos infectados con HIV, la absorción de Itraconazol en estos pacientes puede estar disminuida.
Los resultados provenientes de un estudio en el cual participaron 8 individuos infectados con HIV, tratados con Zidovudina (con una dosis de 8 +/- 0,4 mg/kg/día) evidenciaron que la farmacocinética de Zidovudina no se vio afectada durante la administración concomitante de Itraconazol (con una dosis de 100 mg dos veces al día).

REACCIONES ADVERSAS
Seprodujeron tres casos de hepatitis idiosincrásica reversible, los cuales fueron reportados entre más de 2500 pacientes que tomaron Itraconazol. Un paciente desarrolló hepatitis fulminante y murió durante la administración de Itraconazol. Debido a que este paciente se encontraba bajo tratamiento con múltiples medicamentos, la asociación causal entre esta muerte e Itraconazol resulta incierta.
Las reacciones adversas enumeradas a continuación condujeron a la discontinuación de la terapia: Trastornos gastrointestinales, erupciones, hipertensión, hipotensión ortostática, cefalea, malestar general, mialgia, vasculitis, vértigo. Otras reacciones adversas que no se producen con gran frecuencia y que fueron reportadas en todos los estudios pertinentes son: Constipación, gastritis, trastornos menstruales, insuficiencia adrenal, ginecomastia y dolor de la mama masculina.
Se reportaron reacciones alérgicas, incluyendo erupciones, prurito, urticaria, angioedema y raramente anafilaxis y síndrome "Stevens-Johnson". Asímismo, las experiencias de comercialización han incluido informes que avalan una elevada cantidad de enzimas hepáticas y raramente hepatitis. Si bien la asociación causal con Itraconazol resulta incierta, se han registrado muy pocos casos de hipertrigliceridemia y algunos casos aislados de neuropatía.

SOBREDOSIS
Itraconazol no se elimina mediante diálisis. En caso de producirse una sobredosis accidental, deben tomarse medidas de apoyo tales como un lavado gástrico con Bicarbonato de Sodio. No se observó ninguna letalidad significativa cuando Itraconazol fue administrado oralmente a ratones y ratas en niveles de dosificación de 320 mg/kg y cuando fue administrado oralmente a perros (dosis de 200 mg/kg). Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648 / 4658-7777.
Información para el paciente: Debe informarse a los pacientes que deben tomar Itraconazol junto con las comidas. Asimismo, deben ser instruídos a fin de informar si padecen cualquier signo o síntoma que pueda sugerir disfunción hepática, de manera tal que pudiera efectuarse el test de laboratorio correspondiente. Tales signos y síntomas pueden incluir fatiga inusual, anorexia, náusea y/o vómitos, ictericia, orina oscura o flojedad de vientre.

CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 15 y 30 cápsulas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 41.189.

Fecha de la última revisión: **Septiembre de 2009**

2005120104 B

Megalabs
Megalabs Argentina S.A.U.
Cuba 2760 - Buenos Aires
Director Técnico: Gustavo H. Aguirre - Farmacéutico

medihealth