SALIMIDIN®200
ITRACONAZOL 200 mg
Cápsulas

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA
Cada cápsula de SALIMIDIN®200 contiene:
Itraconazol (pellets) 200 mg.
Excipientes: Talco, Dioxido de Silicio Coloidal, Copolimero de Metacrilato Amónico, Metilhidroxietilcelulosa, Polietilenglicol 20000, Esferas de Azúcar.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antimicótico oral de amplio espectro.
Es un antifúngico del grupo de los triazoles que ejerce su actividad en dermatofitos, levaduras, *Aspergillus spp.*, y otras especies de hongos patógenos. Inhibe selectivamente la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular de los hongos, modifica la permeabilidad de la membrana y produce la muerte de hongos patógenos.
Código ATC: J02AC.

INDICACIONES
SALIMIDIN®200 también está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes no inmunocomprometidos:
- Onicomicosis de las uñas de los pies, con o sin estar involucradas las uñas de las manos, debido a dermatophytes *(Tinea unguium)*
- Onicomicosis de las uñas de las manos debido a dermatophytes *(Tinea unguium).*

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá conocer el tipo apropiado de espécimen en la uña (cultivo fúngico y/o biopsia de la uña) para confirmar el diagnóstico de onicomicosis.

Además de las indicaciones anteriormente descriptas, SALIMIDIN®200 está indicado para infecciones fúngicas tales como:
- Dermatomicosis.
- Pitiriasis versicolor.
- Candidiasis vulvovaginales.

SALIMIDIN®200 también está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos o no:
- Blastomicosis, pulmonar y extrapulmonar.
- Histoplasmosis, incluyendo enfermedad cavitaria pulmonar crónica y diseminada, histoplasmosis no meníngea.
- Aspergilosis, pulmonar y extrapulmonar, en pacientes con intolerancia a o refractarios a la terapia con anfotericina B.

Los especímenes para los cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (mucosas, histopatología, serología) deberán obtenerse antes del tratamiento para aislarlos e identificar la clase de organismos causantes. El tratamiento puede comenzarse antes de la obtención de los resultados de los cultivos y estudios de laboratorio; luego, al tener los resultados, la terapia antiinfecciosa puede ajustarse de acuerdo a ellos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS / FARMACOCINÉTICAS
Farmacocinética y metabolismo
Nota: las concentraciones en plasma reportadas más adelante fueron medidas por HPLC (Cromatografía líquida de alta performance) específica para itraconazol. Cuando se mide Itraconazol en plasma por bioensayo, los valores reportados son aproximadamente 3.3 veces más altos que aquellos que fueron obtenidos por HPLC debido a la presencia del metabolito bioactivo, hidroxiitraconazol.
La farmacocinética de itraconazol luego de la administración intravenosa y su biodisponibilidad absoluta vía oral (suspensión oral) se estudió en un estudio cruzado randomizado en 6 voluntarios masculinos sanos. La biodisponibilidad oral absoluta observada de itraconazol fue del 55 %.
La biodisponibilidad oral de itraconazol es máxima cuando es administrada en la forma farmacéutica cápsulas conjuntamente con alimentos. La farmacocinética de itraconazol fue estudiada en 6 voluntarios masculinos sanos quienes recibieron, en un diseño cruzado, dosis simples de 100 mg de itraconazol en cápsulas, con o sin alimentos. Los mismos 6 voluntarios también recibieron 50 mg o 200 mg conjuntamente con alimentos, también en un diseño cruzado. En este estudio, solamente se midieron las concentraciones en plasma de itraconazol. Los parámetros farmacocinéticos respectivos para itraconazol se describen en la tabla siguiente:

	50 mg (con alimentos)	100 mg (con alimentos)	100 mg (en ayunas)	200 mg (en ayunas)
$C_{máx}$ (ng/ml)	45 ± 16*	132 ± 67	38 ± 20	289 ± 100
$T_{máx}$ (horas)	3.2 ± 1.3	4.0 ± 1.1	3.3 ± 1.0	4.7 ± 1.4
AUC C_0 (ng.h/ml)	567 ± 264	1899 ± 838	722 ± 289	5211± 2116

(*) Principal ± desviación standard.

Duplicando la dosis de itraconazol da como resultado un aumento aproximado de 3 veces de las concentraciones plasmáticas de la droga.

Los valores de la siguiente tabla representan los datos del estudio cruzado sobre farmacocinética en el cual 27 voluntarios masculinos sanos tomaron (cada uno) una dosis simple de 200 mg de itraconazol cápsulas con o sin alimentos:

	Itraconazol		Hidroxiitraconazol	
	Con alimentos	En ayunas	Con alimentos	En ayunas
$C_{máx}$ (ng/ml)	239 ± 85*	140 ± 65	397 ± 103	286 ± 101
$T_{máx}$ (horas)	4.5 ± 1.1	3.9 ± 1.0	5.1 ± 1.6	4.5 ± 1.1
AUC C_0 (ng.h/ml)	3423 ± 1154	2094 ± 905	7978 ± 2648	5191 ± 2489
$T_{1/2}$ (horas)	21 ± 5	21 ± 7	12 ± 3	12 ± 3

(*) principal ± desviación standard.

La absorción de itraconazol bajo condiciones de ayuno en individuos con aclorhidria relativa o absoluta, tales como pacientes con SIDA o voluntarios que toman supresores de la secreción de ácido gástrico (por ej. receptores antagonistas de H2), aumentó cuando las cápsulas de itraconazol fueron administradas con bebidas cola. 18 voluntarios masculinos con SIDA recibieron dosis simples de 200 mg de itraconazol cápsulas bajo condiciones de ayuno con aprox. 250 ml de agua o aprox. 250 ml de bebida cola en un estudio cruzado. La absorción de itraconazol aumentó cuando itraconazol cápsulas fue administrado con una bebida cola, con una $AUC_{0\text{-}24}$ y $C_{máx}$ elevada en un 75 % ± 121% y 95% ± 128, respectivamente.

Treinta voluntarios masculinos recibieron dosis simples de 200 mg de itraconazol cápsulas con alimentos, con las siguientes condiciones: 1) con agua; 2) con agua y luego ranitidina 150 mg bid durante 3 días o 3) con bebida cola, luego ranitidina 150 mg b.i.d. durante 3 días. Cuando Itraconazol cápsulas fue administrado y luego pretratado con ranitidina, el itraconazol fue absorbido en menor medida que cuando la droga fue administrada sola, con una disminución en la AUC0-24 y Cmáx de 39% ± 37% y 42% ± 39%, respectivamente. Cuando itraconazol cápsulas fue administrado con bebida cola y luego pretratada con ranitidina, la absorción de itraconazol fue comparable con la observada con la administración de itraconazol cápsulas sola. (Ver INTERACCIONES).
Las concentraciones a estado estable se alcanzaron durante los 15 días siguientes a las dosis orales de 50 mg a 400 mg diarias. Los valores que se muestran en la siguiente tabla corresponden a los datos a estado estable de un estudio sobre farmacocinética en el cual 27 voluntarios masculinos sanos tomaron 200 mg de itraconazol cápsulas b.i.d. (con alimentos) durante 15 días:

	Itraconazol	Hidroxi-itraconazol
$C_{máx}$ (ng/ml)	2282 ± 514*	3488 ± 742
$C_{mín}$ (ng/ml)	1855 ± 535	3349 ± 761
$T_{máx}$ (horas)	4.6 ± 1.8	3.4 ± 3.4
AUC C_{0h} (ng-h/ml)	22569 ± 5375	38572 ± 8450
$T_{1/2}$ (horas)	64 ± 32	56 ± 24

(*) principal ± desviación standard.

La ligadura de itraconazol a la proteína plasmática es del 99.8 % y del 99.5 % para hidroxi-itraconazol. Luego de la administración intravenosa, el volumen promedio de distribución de itraconazol es de 796 ± 185 litros.

Itraconazol es metabolizado predominantemente por el citocromo P450 3A4, resultando en la formación de varios metabolitos, incluyendo el hidroxi-itraconazol, el metabolito principal. Los resultados del estudio farmacocinético sugiere que itraconazol puede estar bajo metabolismo saturable con dosis múltiples. La excreción fecal de la droga varía entre 3 – 18 % de la dosis. La excreción renal de la droga es menor al 0.03 % de la dosis. Alrededor del 40 % de la dosis es excretada a través de metabolitos inactivos en la orina. La dosis, sin un solo metabolito excretado, representa más del 5 %. El promedio total de clearance en plasma de itraconazol es de 381 ± 95 ml/minuto luego de la administración intravenosa.

Mecanismo de acción
Los estudios *in vitro* han demostrado que itraconazol inhibe al citocromo P450 dependiente de la síntesis de Ergosterol, el cual es componente vital de la membrana celular fúngica.

Itraconazol exhibe una actividad antagonista *in vitro* en *Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Histoplasma duboisii, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Candida albicans y Crytococcus neoformans.* Itraconazol también exhibe variantes *in vitro* de la actividad antagonista en *Sporothrix schenckii, Trichophyton species, Candida krusei* y otras especies de *Candida.*

Candida krusei, Candida glabrata y *Candida tropicalis* son generalmente menos susceptibles de las especies de *Candida,* en algunos aislamientos mostraron resistencia inequívoca a itraconazol in vitro. Itraconazol no es un antagonista activo contra *Zygomycetes* (por ej,: *Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Mucor spp* y *Absidia spp.), Fusarium spp, Scedosporium spp* y *Scopulariopsis spp.*

El metabolito inactivo, hidroxi-itraconazol, no ha sido evaluado contra *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Zygomycete, Fusarium spp, Scedosporium spp y Scopulariopsis spp.* La correlación entre la concetración inhibitoria mínima (MIC) resulta in vitro y clínicamente no establecida para agentes antifúngicos de la familia de los azoles.

Itraconazol administrado oralmente fue activo en una variedad de modelos animales para infección fúngica usando cepas fúngicas estándar de laboratorio. La actividad fúngica ha sido demostrada contra infecciones fúngicas diseminadas causada por *Blastomyces dermatitidis, Histoplasma duboissi, Asperfillus fumigatus, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes.*

Itraconazol administrado a 2.5 mg/kg y 5 mg/kg vía oral y parenteral aumenta los rangos de supervivencia y de los sistemas de órganos esterilizados en cerdos guinea normales o inmunodeprimidos con infecciones diseminadas de *Aspergillus fumigatus.* La administración oral diaria de 40 mg/kg y 80 mg/kg aumenta los rangos de supervivencia en conejos normales con enfermedad diseminada y en ratas inmunodeprimidas con infección pulmonar de *Aspergillus fumigatus,* respectivamente.

Itraconazol ha demostrado actividad antifúngica en una variedad de modelos animales infectados con *Candida albicans* y otras especies de *Cándida.*

Resistencia
Las aislaciones de varias especies de hongos con baja susceptibilidad a itraconazol se han realizado *in vitro* y en pacientes que recibieron tratamiento prolongado.
Varios estudios *in vitro* han reportado que algunas aislaciones fúngicas clínicas, incluyendo especies de *Candida,* con susceptibilidad reducida a un agente antifúngico de la familia de los azoles puede también menos susceptible a otros derivados de los azoles. La resistencia cruzada hallada es dependiente de un número de factores, incluyendo las especies evaluadas, la historia clínica, la comparación de compuestos azoles particulares y la prueba del tipo de susceptibilidad que se haya realizado. La relevancia de los datos de susceptibilidad *in vitro* para los resultados clínicos aún queda por determinar.

Candida krusei, Candida glabrata y *Candida tropicalis* son generalmente las menos susceptibles de las especies de *Candida,* con algunos aislamientos se demostró un resistencia inequívoca a intraconazol *in vitro.*

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

Los estudios (tanto in vitro como in vivo) sugieren que la actividad de amfotericina B puede ser suprimida a priori por la terapia antifúngica con azoles. Como con otros azoles, itraconazol inhibe los pasos del C14- desmetilación en la síntesis del ergosterol, una componente de la pared celular del hongo. Ergosterol es un sitio activo para anfotericina B. en un estudio de actividad antimicótica de anfotericina B contra las infecciones de *Aspergillus fumigatus* en ratones fue inhibida por terapia con ketoconazol. La importancia clínica de los resultados de las pruebas obtenidas en este estudio son desconocidos.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Los datos disponibles son limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético usando una dosis simple de 200 mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) se realizó en 3 grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: n=7; hemodiálisis: n=7 y diálisis continua ambulatoria: n=5). En sujetos urémicos con un clearance promedio de creatinina de 13 ml/min x 1.73 m2, la exposición, basada en AUC, fue levemente reducida comparada con los parámetros de la población normal. Este estudio no demostró algún efecto importante de hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua de la farmacocinética del itraconazol (Tmax, Cmax y AUC0-8). Los perfiles de la concentración en plasma versus tiempo mostró una variedad interindividual en la totalidad de los tres grupos. Se debe proceder con precaución cuando la droga es administrada en esta población de pacientes (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática
Itraconazol es predominantemente metabolizado en el hígado. Los pacientes con la función hepática desmejorada deberán ser estrechamente monitoreados cuando estén bajo tratamiento con itraconazol. Un estudio farmacocinético en donde se usó una dosis simple de 100 mg/cápsula de itraconazol fue realizado en 6 voluntarios sanos y en 12 pacientes cirróticos. Una reducción estadísticamente significativa en promedio de Cmáx (47%) y una elevación duplicada en la eliminación de la vida media (37 ± 17 horas vs. 16 ± 5 horas) de itraconazol se notó en los sujetos cirróticos comparado con los sujetos sanos. Por lo tanto, la exposición total de itraconazol, basada sobre la AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. La prolongación de la eliminación de la vida media de itraconazol se observó en una dosis oral simple en un estudio clínico con itraconazol cápsulas en pacientes cirróticos, por lo tanto se deberá considerar cuando se decida iniciar una terapia con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4. No hay datos disponibles en pacientes cirróticos durante el uso prolongado de itraconazol (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, INTERACCIONES y POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Disminución de la contractibilidad cardíaca
Cuando itraconazol fue administrado vía intravenosa a perros anestesiados, una dosis-relacionada a efecto inotrópico negativo fue documentada. En un estudio con voluntarios sanos de itraconazol inyectable (infusión intravenosa), una disminución transitoria y asintomática en la eyección del ventrículo izquierdo se observó usando imágenes SPECT; esto se resolvió antes de la próxima infusión, 12 horas más tarde. Si los signos y síntomas de falla cardíaca congestiva aparecen durante la administración de itraconazol cápsulas, por lo tanto deberá ser discontinuado (Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, INTERACCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
SALIMIDIN®200, por las características de itraconazol, debe ser ingerido después de una comida y con bebidas ácidas como las bebidas colas.
La posología recomendada varía de acuerdo con la patología a tratar, en general se recomienda:

TRATAMIENTO DE LA ONICOMICOSIS
Onicomicosis de la uñas de los pies con o sin uñas de las manos afectadas: la dosis recomendada es de 200 mg, una vez por día durante 12 semanas consecutivas.
Onicomicosis de las uñas de los manos solamente: la dosis recomendada es 200 mg por día, durante 1 semana; seguido de un descanso de 3 semanas y luego, otra semana de 200 mg por día.

DERMATOMICOSIS
Pitiriasis versicolor: 1 cápsula de SALIMIDIN®200 por día durante 7 días.
Candidiasis vulvovaginal aguda: 1 cápsula de SALIMIDIN®200 por la mañana y otra por la noche.

TRATAMIENTO DE BLASTOMICOSIS / HISTOPLASMOSIS
La dosis recomendada es de 200 mg dos veces por día (2 cápsulas). Si no hay una mejoría notoria o es evidente la progresión de la enfermedad fúngica, la dosis podrá ser elevada con aumentos de 100 mg hasta un máximo de 400 mg diarios. Las dosis por debajo de 200 mg/día deberán ser administradas en dos dosis divididas.
Histoplasmosis sin compromiso meníngeo en pacientes no inmunocomprometidos: 1 - 2 cápsulas por día. Duración del tratamiento: 8 meses.

TRATAMIENTO DE ASPERGILLOSIS
Se recomienda una toma diaria de 200 mg a 400 mg. En casos de enfermedades invasivas o diseminadas, aumentar la dosis a 1 cápsula 2 veces por día.
Duración del tratamiento: 2 - 5 meses.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES DE RIESGO DE VIDA
En este tipo de situación, la dosis de carga deberá usarse cápsulas orales o vía intravenosa. Los estudios clínicos con cápsulas no otorgaron una dosis de carga, se recomienda bajo los datos de farmacocinética que la dosis de carga es de 200 mg (2 cápsulas), 3 veces al día (600 mg/día) administrados durante los primeros 3 días de tratamiento.
El tratamiento deberá continuarse por un mínimo de tres meses y hasta que los parámetros clínicos y las pruebas de laboratorio indiquen que la actividad de la infección fúngica ha disminuido. Un período inadecuado de tratamiento puede resultar en una recurrencia de la actividad de la infección.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
SALIMIDIN®200 no debe ser administrado para el tratamiento de onicomicosis en pacientes con disfunción ventricular evidente tales como falla cardíaca congestiva o historia previa de falla cardíaca congestiva.
Está contraindicado el uso concomitante de SALIMIDIN®200 cápsulas con cisaprida, pimozida, quinidina, dofetilida o levacetilmetadol (levometadil). SALIMIDIN®200, cuyo principio activo es itraconazol, un potente inhibidor del sistema de la isoenzima citocromo P450 3A4, puede elevar las concentraciones plasmáticas de la drogas metabolizadas a través de P4503A4. Efectos cardiovasculares serios, incluyendo la prolongación del QT, torsada de pointes, taquicardia ventricular, paro cardíaco y/o muerte súbita pueden ocurrir en
pacientes que utilicen concomitantemente las drogas mencionadas con itraconazol. (Ver INTERACCIONES).
La administración concomitante de itraconazol con nisoldipina está contraindicada.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
FALLA CARDIACA CONGESTIVA
SALIMIDIN®200 (Itraconazol) cápsulas no deberá ser administrado para el tratamiento de onicomicosis en pacientes con evidencia de disfunción ventricular, tales como historia previa o falla cardíaca congestiva. Si los signos y síntomas de falla cardíaca congestiva aparece durante la administración de V cápsulas, discontinuar su administración.

EFECTOS HEPÁTICOS
SALIMIDIN®200 se ha asociado con casos raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo falla hepática y muerte. Alguno de estos casos no han tenido enfermedad hepática pre-existente o condiciones clínicas desfavorables serias; algunos de estos casos se desarrollaron durante la primer semana de tratamiento. Si los signos y síntomas clínicos desarrollados son consistentes con enfermedad hepática, el tratamiento deberá ser discontinuado y se debe realizar pruebas de la función hepática. La continuidad del uso o la reinstitución del tratamiento con SALIMIDIN®200 es extremadamente desaconsejado sin la existencia de estos eventos serios o situaciones de riesgo de vida donde los beneficios esperados exceden el riesgo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

DISRITMIAS CARDÍACAS
Las disritmias cardíacas con riesgo de vida y/o muerte súbita han ocurrido en pacientes que usaron cisaprida, pimozida, levacetilmetadol (levometadil) o quinidina concomitantemente con SALIMIDIN®200 y/u otros inhibidores del CYP3A4. La administración concomitante de estas drogas con SALIMIDIN®200 está contraindicada (Ver CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES).

ENFERMEDAD CARDÍACA
SALIMIDIN®200 cápsulas no debe ser administrado para el tratamiento de onicomicosis en pacientes con evidencia de disfunción ventricular tales como la falla cardíaca congestiva o pacientes con historia previa. SALIMIDIN®200 cápsulas no debe ser usado para otras indicaciones en pacientes con evidencia de disfunción cardíaca sin que el beneficio sea claramente mayor a los riesgos.
Para los pacientes con factores de riesgo de falla cardíaca congestiva, los médicos deberán revisar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con SALIMIDIN®200. Estos factores de riesgo incluyen enfermedades cardíacas tales como isquemia o enfermedad valvular; enfermedad pulmonar importante tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal y otros desórdenes eritematosos. Los pacientes deberán ser informados de los signos y síntomas de la falla cardíaca congestiva, deberán ser tratados con precaución y monitoreados sobre los signos y síntomas de falla cardíaca congestiva durante el tratamiento. Si los signos y síntomas de esta falla aparecen durante la administración de SALIMIDIN®200 cápsulas, discontinuar su administración.
Itraconazol ha mostrado tener efectos inotrópicos negativos. Cuando itraconazol fue administrado vía intravenosa a perros anestesiados, se documentó una dosis-relacionada a este efecto. En un estudio en voluntarios sanos con itraconazol inyectable (infusión intravenosa), una disminución transitoria y asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se observó usando imágenes SPECT; esto fue resuelto antes de la próxima infusión, 12 horas más tarde.
SALIMIDIN®200 ha sido asociado con reportes de falla cardíaca congestiva, esta falla fue más frecuentemente reportada en pacientes que recibieron una dosis total diaria de 400 mg, además se reportaron casos con dosis menores a la dosis total diaria.
Los agentes bloqueadores de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos los cuales pueden adicionarse a aquellos que produce itraconazol. Además, itraconazol puede inhibir el metabolismo de los agentes bloqueadores de los canales de calcio. No obstante, deberá ser usado con precaución cuando se co-administre itraconazol con bloqueadores de los canales de calcio debido a un aumento del riesgo de falla cardíaca congestiva. La administración concomitante de itraconazol con nisoldipina está contraindicada.
Los casos de falla cardíaca congestiva, edema periférico y edema pulmonar han sido reportados en una cantidad de pacientes tratados por onicomicosis y/o infecciones micóticas sistémicas.

Precauciones generales
SALIMIDIN®200 deberá ser administrado luego de la ingestión de alimentos. En condiciones de ayuno, la absorción de itraconazol disminuyó ante la presencia del descenso de la acidez gástrica. La absorción de itraconazol puede disminuir con la administración de antiácidos o supresores de la secreción de los ácidos gástricos. Los estudios conducidos bajo condiciones de ayuno demostraron que la administración con 250 ml de bebida cola resultó en una elevación de la absorción del itraconazol en pacientes con SIDA con aclorhidria relativa o absoluta.
Este aumento relativo de los efectos con la ingestión de alimentos es desconocida.

Hepatotoxicidad
Se han observado casos raros de hepatotoxicidad seria bajo tratamiento con SALIMIDIN®200, incluyendo algunos casos durante la primera semana de tratamiento. En pacientes con enzimas hepáticas elevadas o anormales y en enfermedad hepática activa, o en pacientes que experimentaron toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento con SALIMIDIN®200 es extremadamente desaconsejado sin la existencia de situaciones serias o con riesgo de vida donde se espera que los beneficios sean superiores a los riesgos. El monitoreo de la función hepática deberá realizarse en pacientes con anormalidades de la función hepática pre-existente o en aquellos pacientes que experimentaron toxicidad hepática con otros medicamentos y deberá considerarse en todos los pacientes que recibieron tratamiento con

SALIMIDIN®200. Se deberá discontinuar inmediatamente el tratamiento y realizar pruebas de la función hepática si los pacientes desarrollan signos o síntomas sugestivos de disfunción hepática.

Neuropatía
Si aparece alguna neuropatía, esto puede atribuirse a SALIMIDIN®200 cápsulas, y el tratamiento deberá ser discontinuado.

Pérdida de la audición
La pérdida de la audición transitoria o permanente se reportó en pacientes que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos reportes incluyeron la administración concomitante de quinidina, la cual está contraindicada (Ver CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES).
La pérdida de la audición usualmente se resuelve cuando se discontinua el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD
Itraconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones tratados oralmente durante 23 meses a niveles de dosis superiores a 80 mg/kg/día (aproximadamente 10x la dosis máxima recomendada en humanos). Las ratas macho tratadas con 25 mg/kg/día (3.1x dosis máxima recomendada en humanos) tuvo un ligero aumento en sarcomas de tejidos blandos. Estos sarcomas pueden ser consecuencia de hipercolesterolemia, la cual es una respuesta en las ratas, pero no en perros y en humanos, para la administración crónica de itraconazol. Las ratas hembra tratadas con 50 mg/kg/día (6.25x dosis máxima recomendada en humanos) tuvo un aumento en la incidencia de carcinoma de las células escamosas del pulmón (2/50) cuando fue comparada en los grupos no tratados. Además, la ocurrencia de este carcinoma es extremadamente infrecuente en ratas no tratadas, el aumento en este estudio no fue estadísticamente significativo.

Itraconazol no produce efectos mutagénicos cuando fue probado en el ensayo de ADN (síntesis no programable del ADN) en hepatocitos primarios de ratas, en el test de Amex con *Salmonella typhimurium* (6 cepas)) y *Escherichia coli,* en las pruebas de mutación genética del linfoma de ratón, en la prueba de mutación recesiva letal vinculada al sexo (Drosophila melanogaster), en las pruebas de aberración cromosómica de linfocitos humanos, en las pruebas de transformación celular con células fibroblastos C3H/10T1/2 C18 de embrión de ratón, en las pruebas de mutación letal dominante en ratones machos y hembras y en el test de micronúcleos en ratones y ratas.
Itraconazol no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra tratados oralmente a niveles de dosis superiores a 40 mg/kg/día (5x dosis recomendada en humanos). Mayor variedad de signos de toxicidad parenteral, incluyendo muerte, se presentaron en los niveles de dosis más altos, 160 mg/kg/día (20x dosis recomendada en humanos).

EMBARAZO: Embarazo categoría C - efectos teratogénicos.
Itraconazol se encontró como causa del aumento a dosis relacionada en la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogénesis en ratas a niveles de dosis de aproximadamente 40 - 160 mg/kg/día (5-20x dosis recomendada en humanos), y en ratones a niveles de dosis de aproximadamente 80 mg/kg/día (10x a dosis recomendada en humanos). En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos mayores en el esqueleto; en ratones, consistió en encefaloceles y/o macroglosia.
No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. SALIMIDIN®200 deberá ser utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas en embarazadas solo si el beneficio supera a los potenciales riesgos.
SALIMIDIN®200 no deberá ser administrado para el tratamiento de onicomicosis en pacientes embarazadas o en mujeres que planeen un embarazo. SALIMIDIN®200 no debe administrarse en mujeres potencialmente fértiles para el tratamiento de onicomicosis sin tomar las medidas anticonceptivas adecuadas para prevenir un embarazo y deberán comenzar con la terapia sobre el segundo o tercer día luego de comenzar con el uso del método anticonceptivo seleccionado. El anticonceptivo efectivo deberá continuarse durante el tratamiento con SALIMIDIN®200 y luego de 2 meses de terminar con este tratamiento.
Se reportaron casos, con otros productos comercializados con itraconazol, de anormalidades congénitas (Ver REACCIONES ADVERSAS).

LACTANCIA
Itraconazol es excretado a través de la leche materna; por lo tanto, los beneficios esperados con el uso de SALIMIDIN®200 para el tratamiento de la madre deberá superar a los potenciales riesgos de la exposición del infante a esta droga o, en su caso, discontinuar la lactancia del infante.

USO EN PEDIATRÍA
La eficacia y seguridad con el uso de SALIMIDIN®200 no ha sido establecida en pacientes pediátricos. No hay datos farmacocinéticos disponibles de itraconazol en niños. Un número muy pequeño de pacientes de entre 3 a 6 años de edad tratados con 100 mg/día de itraconazol cápsulas para infecciones sistémicas fúngicas mostró que no hubo reacciones adversas inesperadas y serias.
Los efectos a largo plazo con itraconazol en el crecimiento óseo en niños son desconocidos. En tres estudios de toxicidad usando ratas, itraconazol indujo defectos óseos a niveles de dosis tan bajos como 20 mg/kg/día (2.5x dosis recomendada en humanos). Los defectos inducidos incluyeron reducción de la actividad de la placa ósea, afinamiento de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea. A niveles de dosis de 80 mg/kg/día (10x dosis recomendada en humanos) durante 1 año o 160 mg/kg/día (20x dosis recomendada en humanos) durante 6 meses, mostró que itraconazol indujo a la aparición de la pulpa pequeña en los dientes con apariencia hipocelular en algunas ratas. Esta toxicidad ósea no fue reportada en los pacientes adultos.

USO EN GERIATRÍA
Pérdida auditiva transitoria o permanente fue reportada en pacientes ancianos que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos reportes incluían la administración concomitante de quinidina, lo cual está contraindicado (Ver CONTRAINDICACIONES). SALIMIDIN®200 deberá ser usado con precaución en pacientes ancianos (Ver PRECAUCIONES GENERALES).

Pacientes infectados con virus VIH
Debido al reporte de hipoclorhidria en individuos infectados con VIH, la absorción de itraconazol en estos pacientes puede verse disminuida.

Insuficiencia renal
Los datos disponibles son limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Se deberá usar con precaución cuando esta droga se administre en este tipo de pacientes.

Insuficiencia hepática
Los datos disponibles son limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se deberá usar con precaución cuando esta droga se administre en este tipo de pacientes.

INTERACCIONES
Itraconazol y su metabolito principal, el hidroxi-itraconazol, son inhibidores del CYP3A4. Por lo tanto, pueden ocurrir las interacciones con otras drogas descriptas en la Tabla 1 y con las siguientes clases de drogas descriptas a continuación:
1. SALIMIDIN®200 puede aumentar la eliminación de drogas metabolizadas por el CYP3A4, resultando en la elevación de las concentraciones plasmáticas de estas drogas cuando son administradas con SALIMIDIN®200. Estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden aumentar o prolongar las reacciones adversas o los efectos terapeúticos de estas drogas. Cuando sea posible, las concentraciones de estas drogas deberán monitorearse y los ajustes de dosis deberán hacerse concomitantemente cuando el tratamiento con SALIMIDIN®200 esté iniciado. Es apropiado el monitoreo clínico para signos y síntomas de la elevación o prolongamiento de los efectos farmacológicos cuando sean advertidos. La discontinuación, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento, las concentraciones plasmáticas con itraconazol declina gradualmente (especialmente en pacientes con cirrosis hepática o in aquellos que recibieron inhibidores CYP3A4). Esto es particularmente importante cuando se inicia el tratamiento con drogas cuyo metabolismo es afectado por itraconazol.
2. Los inductores del CYP3A4 pueden elevar las concentraciones plasmáticas de itraconazol. SALIMIDIN®200 puede no ser efectivo en pacientes que toman concomitantemente SALIMIDIN®200 y una de estas drogas. Por lo tanto, la administración de estas drogas con SALIMIDIN®200 no está recomendada.
3. Otros inhibidores del CYP3A4 pueden elevar las concentraciones plasmáticas de itraconazol. Los pacientes que deben tomar SALIMIDIN®200 concomitantemente con una de estas drogas deberán ser monitoreados estrechamente por signos o síntomas de la elevación o prolongación de los efectos farmacológicos de SALIMIDIN®200.

Tabla 1 - Drogas seleccionadas que son predictoras de alterar las concentraciones plasmáticas de itraconazol o tienen concentraciones plasmáticas alteradas por Itraconazol[1].

Concentraciones de droga en plasma elevadas por itraconazol	
Antiarritmicos	Digoxina, dofetilida[2], quinidina[2], disopiramida
Anticonvulsivantes	Carbamazepina
Antimicobacterianos	Rifabutina
Antineoplásicos	Busulfan, docetaxel, alcaloides de la vinca
Antipsicóticos	Pimozida[2]
Benzodiacepinas	Alprazolam, diazepam, midazolam[2,3], triazolam[2]
Bloqueadores de los canales de calcio	Dihidropiridinas (incluyendo nisoldipina[2]), verapamilo
Agentes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida[2]
Inhibidores HMG CoA- reductasa	Atorvastatin, cerivastatin, lovastatin[2], simvastatin[2]
Inmunosupresores	Cilcosporina, tacrolimus, sirolimus
Hipoglicemicos orales	Hipoglicémicos orales
Inhibidores de la proteasa	Indinavir, ritonavir, saquinavir
Otros	Levacetilmetadol (levometadil)[2], alcaloides del ergot[2], halofantrina, alfentanil, buspirona, metilperdnisolona, budesonida, dexametasona, fluticasona, trimetrexato, warfarina, cilostazol, eletriptan, fentanil.
Concentraciones de droga en plasma disminuidas por itraconazol	
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
Antimicobacterianos	Isoniazid, rifabutina, rifampina
Supresores/neutralizantes del ácido gástrico	Antiácidos, antagonistas de los receptores H2, inhibidores de la bomba de protones.
Inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversible	Nevirapina
Elevación de las concentraciones plasmáticas de itraconazol	
Antibióticos macrólidos	Claritromicina, eritromicina
Inhibidores de la proteasa	Indinavir, ritonavir

[1]: en esta lista no están todos incluidos.

[2]: contraindicado con SALIMIDIN®200 basados sobre estudios clínicos y/o farmacocinéticos. (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).
[3]: por información sobre administración parenteral de midazolam, ver el párrafo referido a benzodiacepinas.

ANTIARRITMICOS: la clase IA del antiarrítmico quinidina y la clase III del antiarritmico dofetilida son conocidos como prolongadores del intervalo QT. La coadministración de quinidina o dofetilida con SALIMIDIN®200 puede elevar las concentraciones plasmáticas de quinidina o dofetilida los cuales pueden resultar en efectos cardiovasculares serios. Por lo tanto, el uso concomitante de SALIMIDIN®200 y quinidina o dofetilida está contraindicado (Ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).
La clase IA del antiarrítmico disopiramida tiene potencial para elevar el intervalo QT en niveles altos de concentración plasmática. Se debe tener especial precaución cuando SALIMIDIN®200 y disopiramida son administrados concomitantemente.
La administración concomitante de digoxina e SALIMIDIN®200 ha llevado a elevar las concentraciones plasmáticas de digoxina vía inhibición de la P-glicoproteína.

ANTICONVULSIVANTES: Las concentraciones plasmáticas reducidas de itraconazol fueron reportadas cuando SALIMIDIN®200 fue administrada concomitantemente con fenitoína. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína son todos inductores del CYP3A4. Sin embargo, las interacciones con carbamazepina y fenobarbital no se han estudiado con la administración concomitante de SALIMIDIN®200 y se puede esperar