

Nitridazol®

Itraconazol 100 mg

Cápsulas

Industria Argentina - Venta bajo receta

Composición
Cada cápsula contiene:
Itraconazol 100,00 mg.
Excipientes: Azúcar, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, c.s.

Acción terapéutica
Antimicótico oral.

Código ATC: J02A C02

Indicaciones

NITRIDAZOL cápsulas se recomienda en el tratamiento de las siguientes patologías:

- Candidiasis vulvovaginal;

- Pitiriasis versicolor, dermatomicosis, queratitis micótica y candidiasis oral.

- Onicomicosis, causadas por dermatofitos y/o levaduras.

- Micosis sistémicas: Aspergilosis y candidiasis sistémica, criptococosis (incluyendo criptococosis meningea), histoplasmosis, esporotricosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis y otras micosis sistémicas o tropicales de baja frecuencia.

Propiedades farmacológicas

Farmacodinamia:

Itraconazol es un antimicótico sintético de amplio espectro. Es un derivado triazólico activo contra infecciones causadas por dermatofitos (Tricophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), levaduras (Cryptococcus neoformans, Pityrosporum spp., Candida spp., incluyendo C. albicans, C. glabrata y C. Krusei), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis y muchos otros hongos y levaduras.

Estudios *in vitro* han demostrado que Itraconazol altera la síntesis de ergosterol en la célula micótica. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo.

La alteración de la síntesis de ergosterol resulta finalmente en un efecto antimicótico.

Farmacocinética:

La biodisponibilidad oral de Itraconazol es máxima cuando las cápsulas se administran inmediatamente después de una comida principal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 3 a 4 horas después de una dosis oral.

La eliminación del plasma es bifásica, con una vida media terminal de 1 a 1,5 días.

Durante la administración crónica, los niveles estables se alcanzan después de 1 a 2 semanas. Las concentraciones plasmáticas estables de Itraconazol 3-4 horas después de su administración son de 0,4 µg/ml (100 mg 1 vez por día), 1,1 µg/ml (200 mg 1 vez por día) y 2,0 µg/ml (200 mg 2 veces por día).

La unión a proteínas plasmáticas es del 99,8%. La captación en tejidos queratinizados, especialmente piel, es hasta 4 veces más alta que en plasma, y la eliminación de Itraconazol se relaciona con la regeneración epidérmica. En contraste con los niveles plasmáticos que no se pueden detectar dentro de los 7 días de interrumpido el tratamiento, los niveles terapéuticos en la piel persisten por 2 a 4 semanas después de la interrupción de un tratamiento de 4 semanas de duración. Se han detectado niveles de Itraconazol en uña queratinizada tan pronto como 1 semana después de comenzado el tratamiento y persisten durante por lo menos 6 meses después de finalizado un tratamiento de 3 meses de duración.

Itraconazol también está presente en el sebo y en menor grado en la transpiración.

Itraconazol también se distribuye extensamente en los tejidos propensos a la infección micótica. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo demostraron ser 2 a 3 veces más altas que las correspondientes concentraciones plasmáticas.

Los niveles terapéuticos en el tejido vaginal se mantienen por 2 días más después de la interrupción de un tratamiento de 3 días con 200 mg diarios, y por otros 3 días después de la interrupción de un tratamiento de 1 día de duración con 200 mg 2 veces por día.

Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado, en un gran número de metabolitos.

Uno de los metabolitos es hidroxi-Itraconazol, el cual tiene una actividad antimicótica *in vitro* comparable a la del Itraconazol.

Los niveles antimicóticos medidos por bioensayo fueron de aproximadamente 3 veces los de Itraconazol medidos por cromatografía líquida de alta resolución. La excreción fecal de la droga varía entre 3-18% de la dosis. La excreción renal de la droga emparentada es menor de un 0,03% de la dosis.

Alrededor de un 35% de la dosis se excreta como metabolitos, por orina, durante 1 semana.

Posología y Modo de administración

Para una óptima absorción, es esencial administrar NITRIDAZOL cápsulas inmediatamente después de una comida principal. Las cápsulas deben ser ingeridas enteras.



Indicación	Dosis	Duración
*Candidiasis vulvovaginal	200 mg/2 veces/día ó 200 mg/día	1 día 3 días
*Pitiriasis versicolor	200 mg/día	5/7 días
*Dermatomicosis	200 mg ó 100 mg/día	7 días 15 días

Areas altamente queratinizadas como tinea pedis plantar y tinea manus palmar requieren un tratamiento con una dosis de 200 mg 2 veces por día durante 7 días, o una dosis de 100 mg diarios durante 30 días.

Indicación	Dosis	Duración
*Candidiasis oral	100 mg/día	15 días

En algunos pacientes inmunocomprometidos, por ej. neutrópenicos, pacientes con SIDA o transplantados, la biodisponibilidad oral de Itraconazol puede disminuir. Por lo tanto, puede ser necesario duplicar la dosis.

Indicación	Dosis	Duración
*Queratitis micótica	200 mg/día	21 días

*Onicomicosis:

- Tratamiento de ciclos (ver tabla):

Un tratamiento de ciclos consiste en la administración de 2 cápsulas 2 veces por día (200 mg/2 veces/día) durante 1 semana. Se recomiendan 2 tratamientos de ciclos para infecciones en uñas de los dedos de las manos y 3 tratamientos de ciclos para infecciones en uñas de los dedos de los pies. Los tratamientos de ciclos se separan siempre por intervalos libres de 3 semanas. La respuesta clínica será evidente mientras la uña crece, aún después de la finalización del tratamiento.

Ubicación de la onicomicosis	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8	Sem. 9
Uñas de pie con o sin compromiso de las uñas de las manos	Ciclos 1	Semanas libres de toma de NITRIDAZOL			Ciclos 2	Semanas libres de toma de NITRIDAZOL			Ciclos 3
Uñas de las manos exclusivamente	Ciclos 1	Semanas libres de toma de NITRIDAZOL			Ciclos 2				

o tratamiento continuo: 2 cápsulas diarias (200 mg/día) durante 3 meses.

La eliminación de Itraconazol de la piel y de las uñas es más lenta que en plasma.

La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de la interrupción de estos cursos de tratamiento para infecciones de piel y 6 a 9 meses después de la interrupción del tratamiento para infecciones de uñas.

Indicación	Dosis	Duración media	Comentarios
Aspergilosis	200 mg/día	2-5 meses	Aumentar la dosis a 200 mg/ 2 veces/día en casos de enfermedad invasiva o diseminada.
Candidiasis	100-200 mg/día	3 semanas 7 meses	
Criptococosis no meningea	200 mg/día		Tratamiento de mantenimiento: (casos meningeos) 200 mg/día.
Criptococosis meningea	200 mg/ 2 veces/día	2 meses-1 año	
Histoplasmosis	200 mg/día		
Esporotricosis	200 mg/2 veces/día	8 meses	
Paracoccidioidomicosis	100 mg/día	3 meses	
	100 mg/día	6 meses	
Cromomicosis	100-200 mg/día	6 meses	
Blastomicosis	100 mg/día		
	200 mg/2 veces/día	6 meses	

Contraindicaciones

NITRIDAZOL cápsulas se contraindica en pacientes que presenten hipersensibilidad conocida a la droga o a alguno de sus componentes.

NITRIDAZOL cápsulas debería administrarse durante el embarazo en aquellos casos en que peligre la vida de la mujer embarazada y en aquellos casos donde los beneficios potenciales superen el daño posible al feto. Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deberían tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta el ciclo menstrual que siga después de finalizado el

tratamiento con NITRIDAZOL.

Se contraindica el uso concomitante de NITRIDAZOL cápsulas con terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina, pimozida, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizadas a través de CYP3A4, tales como simvastatin y lovastatin, triazolam y midazolam oral.

Advertencias

- *Hepatitis:* Se informaron raros casos de hepatitis idiosincrática reversible en pacientes que tomaban Itraconazol. El Itraconazol se asoció con casos raros de hepatotoxicidad seria, incluyendo casos fatales, principalmente en pacientes con antecedentes médicos serios subyacentes, quienes tomaban varias medicaciones. No se ha determinado con certeza la asociación causal con Itraconazol. Ante la aparición de signos y síntomas que son consistentes con enfermedad hepática y que pueden ser atribuibles al Itraconazol, se deberá discontinuar la administración de NITRIDAZOL.

- *Disrritmias cardíacas:* Se informaron raros casos de disrritmias cardíacas graves en pacientes que recibieron terfenadina e Itraconazol. La coadministración de terfenadina, astemizol y cisaprida con Itraconazol está contraindicada. (Ver Contraindicaciones e Interacciones).

NITRIDAZOL posee potencial para producir interacciones medicamentosas de importancia clínica.

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a NITRIDAZOL cápsulas, el tratamiento debería interrumpirse.

Precauciones

- *Acidez gástrica disminuida:* La absorción de Itraconazol de NITRIDAZOL cápsulas se ve afectada cuando la acidez gástrica disminuye. Los pacientes que se encuentran recibiendo medicinas para neutralizar el ácido (ej.: hidróxido de aluminio) deberían tomar estas medicaciones por lo menos 2 horas después de la toma de NITRIDAZOL cápsulas.

A aquellos pacientes con aclorhidria como ciertos pacientes con SIDA y pacientes bajo tratamiento con supresores de la secreción gástrica (ej.: antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones), se les debe aconsejar que tomen NITRIDAZOL cápsulas con una bebida cola.

- *Uso en Pediatría:* Dado que la información clínica respecto al uso de Itraconazol en pacientes pediátricos es limitada, NITRIDAZOL cápsulas no debería ser empleado en estos pacientes, a menos que los beneficios potenciales, superen los riesgos potenciales.

- Se aconseja controlar la función hepática en aquellos pacientes a quienes se les administre tratamiento continuo durante más de un mes y rápidamente en aquellos pacientes que desarrollen síntomas que sugieran hepatitis, tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y orina oscura.

Si estos fueran anormales, se debería interrumpir el tratamiento. En pacientes que presenten aumento de las enzimas hepáticas o enfermedad hepática activa, o que tengan antecedentes de toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento no debería iniciarse a menos que los beneficios esperados superen los riesgos de lesión hepática.

En dichos casos es necesario el control de enzimas hepáticas.

- *Lesión hepática:* Itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. La vida media terminal de Itraconazol en pacientes cirróticos se prolonga un poco. La biodisponibilidad oral en pacientes cirróticos está disminuida. En estos casos se debe considerar un ajuste de dosis.

- *Lesión renal:* La biodisponibilidad oral de Itraconazol puede ser más baja en pacientes con insuficiencia renal. En estos casos se debe considerar un ajuste de dosis.

- No hay información sobre hipersensibilidad cruzada entre Itraconazol y otros antimicóticos azólicos. Se debería tener precaución al prescribir NITRIDAZOL cápsulas a pacientes con hipersensibilidad a otros azólicos.

Interacciones

- Drogas que afectan el metabolismo de Itraconazol:* Se han realizado estudios de interacción con rifampicina, rifabutina y fenitoína. Dado que se observó una disminución marcada en la biodisponibilidad de Itraconazol e hidroxi-Itraconazol de manera tal que podría disminuir su eficacia clínica, no se recomienda la administración concomitante de Itraconazol con estos potentes inductores enzimáticos. No se dispone de estudios de interacción con otros inductores enzimáticos, tales como, carbamazepina, fenobarbital e isoniacida, sin embargo se deberían esperar efectos similares. Dado que Itraconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4, inhibidores potentes de esta enzima pueden incrementar la biodisponibilidad de Itraconazol. Ejemplo de ello son: ritonavir, indinavir y claritromicina.
- Efectos de Itraconazol sobre el metabolismo de otras drogas:*
 - Itraconazol puede inhibir el metabolismo de drogas que se metabolizan a través del grupo citocromo 3A. Esto puede dar por resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos, incluyendo reacciones adversas. Al interrumpir el tratamiento, los niveles plasmáticos de Itraconazol decrecen gradualmente, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento (Véase Farmacocinética). Debería considerarse el efecto inhibitorio de Itraconazol al ser coadministrado con otras drogas. Son ejemplos: Drogas que no deberían administrarse durante el tratamiento con Itraconazol: terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam,

midazolam oral, quinidina, pimozida, inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados a través de CYP3A4, como simvastatin y lovastatin.

Drogas cuyos niveles plasmáticos, efectos o reacciones adversas deberían ser monitoreados. Sus dosis, si son coadministradas con Itraconazol, deberían reducirse, en caso de ser necesario.

- Anticoagulantes orales;
- Inhibidores de proteasa HIV tal como ritonavir, indinavir, saquinavir;
- Determinados agentes antineoplásicos tal como vinca alcaloides, busulfan, docetaxel y trimetrexato;
- Agentes bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de CYP3A4 tal como dihidropiridinas y verapamil;
- Determinados agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicin;
- Otras: digoxina, carbamazepina, buspirona, alfentanil, alprazolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona.

2.2. No se ha observado interacción de Itraconazol con AZT (zidovudina) y fluvastatina. No se han observado efectos inductores de Itraconazol sobre el metabolismo de etinilestradiol y noretisterona.

3. *Efectos sobre la unión a proteínas:*

Estudios *in vitro* han demostrado que no hay interacción en la unión a proteínas plasmáticas entre Itraconazol e imipramina, propanolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfamatazina.

Embarazo y Lactancia

- Cuando se administró Itraconazol en altas dosis a ratas preñadas (40mg/kg/día o más) y a ratones hembra preñadas (80 mg/kg/día o más), se demostró que Itraconazol aumentó la incidencia de anomalías fetales y produjo efectos adversos en el embrión. Los estudios respecto del uso de Itraconazol en mujeres embarazadas no se hallan disponibles. Por lo tanto, NITRIDAZOL cápsulas sólo debería ser administrado en casos de micosis sistémicas que pongan en peligro la vida de la paciente y cuando en estos casos los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales para el feto.

- Sólo una muy baja cantidad de Itraconazol se excreta por la leche humana. Por lo tanto, los posibles beneficios con el tratamiento con NITRIDAZOL cápsulas deberían medirse contra los riesgos potenciales de la lactancia.

- En caso de duda la paciente no debería amamantar.

Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias: No se ha observado ningún efecto.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas, asociadas con el uso de Itraconazol, fueron de origen gastrointestinal, tales como dispepsia, náuseas, dolor abdominal y constipación. Otras menos frecuentemente informadas incluyen cefaleas, aumento reversible de enzimas hepáticas, trastornos menstruales, mareos y reacciones alérgicas (tales como prurito, eritema, urticaria y angioedema). También se han informado casos aislados de neuropatía periférica y síndrome de Stevens-Johnson.

Especialmente, en pacientes bajo tratamiento continuo a largo plazo (aproximadamente 1 mes), se observaron casos de hipokalemia, edema, hepatitis y pérdida del cabello.

Sobredosis

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital Fernández. Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767 Hospital A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

No se dispone de información al respecto.

En caso de sobredosis accidental, se recomiendan medidas de sostén. Dentro de la primer hora después de la ingestión, se puede realizar lavado gástrico. Se puede administrar carbón activado si se considera adecuado.

Itraconazol no puede ser removido por medio de hemodiálisis. No existe antídoto específico.

Presentación

Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.916

Elaborado en: Ingeniero Torcuato Di Tella N° 968 (B1868BIB) Avellaneda, Buenos Aires.

Acondicionado en: HLBPharma Group S.A. Av. Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro, Buenos Aires.

Dirección Técnica: Fernando G. Domínguez, Farmacéutico.

0044-1-0806 REV. JUL. 2006