



Antifúngico triazólico, usado en infecciones fúngicas sistémicas. Inhibe la síntesis de ergosterol en las membranas celulares de los hongos inhibiendo el citocromo P450 fúngico. Activo frente a *Candida*, *Aspergillus*, *Sporothrix*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, agentes causantes de cromoblastomycosis, *Blastomyces*, *Cryptococcus* y dermatofitos.

## **USO CLÍNICO**

- Candidiasis vulvovaginal, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, queratitis fúngica y candidiasis oral.
- Onicomycosis causadas por dermatofitos y cándidas, en la aspergilosis y candidiasis sistémicas, criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica), histoplasmosis, esporotricosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis y otras micosis sistémicas o tropicales menos frecuentes en pacientes que no responden o no toleran la anfotericina B.

Para todos estos usos:

- Niños y lactantes >6 meses **(A)**.
- Prematuros, recién nacidos **(datos disponibles limitados, se necesitan más estudios, considerar fármaco alternativo)** y lactantes <6 meses **(E: off-label)**.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Vía oral:**

**Dosis habitual:** 3-5 mg/kg/día cada 24 horas. Se ha utilizado la dosis de 5-10 mg/kg/día cada 12-24 horas en la profilaxis de la aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, así como dosis de 6-8 mg/kg/día para la histoplasmosis diseminada (dosis máxima 400 mg/día).

**En pacientes VIH positivos o expuestos (oral):** candidiasis orofaríngea: 2,5 mg/kg/dosis cada 12 horas (1-2 semanas), candidiasis esofágica: 5 mg/kg/día cada 12-24 horas (4-21 días), coccidiomycosis diseminada sin invasión del SNC: tratamiento 5-10 mg/kg/dosis cada 12 horas (3 días) seguido de 2-5 mg/kg/dosis cada 12 horas prevención de recaídas 2-5 mg/kg/dosis cada 12 horas, cryptocociasis: tratamiento 2,5-5 mg/kg/dosis cada 8 horas (3 días) seguido de 5-10 mg/kg/día cada 12-24 horas (8 semanas) prevención de recaídas 5 mg/kg/dosis cada 24 horas, histoplasmosis: tratamiento de la enfermedad moderada diseminada 2-5 mg/kg/dosis cada 8 horas (3 días) seguido de 2-5 mg/kg/dosis cada 12 horas (12 meses) consolidación del tratamiento para la enfermedad diseminada moderada-grave, incluyendo afectación del SNC 2-5 mg/kg/dosis cada 8 horas (3 días) seguido de 2-5 mg/kg/dosis cada 12 horas (12 meses sin afectación del SNC y  $\geq$  de 12 meses si afectación del SNC) prevención de recaídas: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas, *tinea capitis*: tratamiento: 5 mg/kg/dosis cada 24 horas (3-6 semanas).

La absorción de las cápsulas mejora si se toman con comida, en cambio, la suspensión debe ser tomada con el estómago vacío (2 horas después de haber comido). Las cápsulas deben tragarse enteras. No administrar junto con antiácidos. Para el tratamiento de candidiasis orofaríngea y

esofágico, se deben hacer gárgaras con la solución (20 segundos) y después tragarla.

Debido a diferencias de biodisponibilidad, las cápsulas y la solución de itraconazol no deben ser usadas de manera intercambiable. Las bebidas de cola aumentan la biodisponibilidad de las cápsulas y la solución.

### **Vía intravenosa:**

Iniciar con 5 mg/kg en dos administraciones los días 1 y 2 de tratamiento y continuar con 2,5 mg/kg en una sola administración.

**Preparación:** diluir el fármaco en la bolsa de perfusión facilitada. Durante el proceso de mezcla puede aparecer opalescencia que desaparecerá con la dilución completa de la ampolla. En el preparado final pueden aparecer agregados intrínsecos del producto (partículas fibrosas no cristalinas), que no afectan a la calidad del preparado. Administrar en 15-30 minutos.

### **Insuficiencia renal o hepática:**

- Insuficiencia hepática: itraconazol se metaboliza fundamentalmente en el hígado, debería considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal: Si el Clcr <10 se recomienda reducir al 50% la dosis ingerida.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a sus excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.

### **PRECAUCIONES**

**Uso en niños:** dado que la experiencia clínica con itraconazol en pacientes pediátricos es limitada, no debería utilizarse itraconazol en estos pacientes a menos que el beneficio justifique los posibles riesgos.

Se han descrito reacciones anafilácticas/anafilactoides con la administración de itraconazol. No hay información con respecto a la hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antifúngicos azoles aunque se recomienda usarlo con prudencia. Usar así mismo con precaución en niños con disfunción ventricular o insuficiencia hepática. Se han descrito casos de hipoacusia transitoria o permanente.

El itraconazol tiene un efecto inotropeo negativo y se ha asociado con casos de insuficiencia cardiaca congestiva. Itraconazol no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con historia de esta, a menos que el beneficio supere el riesgo claramente.

**Neonatos:** la suspensión contiene propileno glicol, que ha sido implicado al administrarse en altas dosis en neonatos con cuadros de acidosis metabólica, crisis, fallo renal y depresión del SNC. Por todo ello, conviene **utilizar, siempre, con mucha precaución en neonatos.**

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

No hay datos específicos en niños. Se describen sólo las frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, el resto consultar ficha técnica.

Aproximadamente el 9% de los pacientes podrían experimentar reacciones adversas mientras toman itraconazol. Especialmente en pacientes que reciben tratamiento continuo prolongado (aproximadamente 1 mes), la incidencia de efectos adversos ha sido superior (aproximadamente un 15%).

Trastornos cardiacos: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edema, fibrilación ventricular (muy raros).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: edema pulmonar (muy raros).

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática aguda muy grave, hepatotoxicidad grave, hepatitis y aumento reversible en las enzimas hepáticas (muy raras).

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Contraindicado con terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, dofetilida, quinidina, pimozida e inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4, tales como simvastatina y lovastatina, triazolam y midazolam oral.
- No se recomienda la combinación de itraconazol con rifampicina, rifabutin y fenitoína por ser potentes inductores enzimáticos. Así mismo el efecto del itraconazol disminuye con la carbamazepina, isoniazida, fenitoína y fenobarbital (aumentan el metabolismo del fenobarbital) y antagonistas H2, omeprazol, antiácidos, didanosina (disminuyen su absorción).
- Los bloqueadores de los canales del calcio pueden tener efectos inotropos negativos que pueden sumarse a los de itraconazol.
- Itraconazol puede aumentar la concentración sérica de los corticoides (tanto sistémicos como inhalados) incluyendo la budesonida, así como la carbamazepina, colchicina, macrólidos y la fenitoína.
- Itraconazol puede disminuir el efecto terapéutico de la anfotericina B.
- Fármacos cuyos niveles plasmáticos, efectos o efectos secundarios deberían de ser monitorizados, si se administran con itraconazol:
  - Anticoagulantes orales.
  - Inhibidores de la proteasa VIH tales como ritonavir, indinavir, saquinavir.
  - Ciertos agentes antineoplásicos, tales como alcaloides de la vinca, busulfán, docetaxel y trimetrexato.
  - Bloqueadores de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4, tales como dihidropiridinas y verapamilo.
  - Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus).
  - Otros: digoxina, carbamacepina, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam intravenoso, rifabutin, metilprednisolona, ebastina y reboxetina.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Conservar a temperatura ambiente (entre 12-25 °C). Evitar la exposición a la luz y a la humedad. Una vez preparada, la suspensión debe utilizarse antes de transcurridos 30 días. Agítese cada vez antes de su uso.

Presentaciones comerciales. Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Aberg JA, *et al.* Infectious Diseases Handbook. Lexi-Comp's. 6.ª Edition. LexiComp; 2006.
- Almirante B, Rodriguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs*. 2007;9:311.
- Itraconazole. Pediatric drug information. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Mensa J. Guía terapéutica antimicrobiana. 20.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2012.
- Unusual fungal infections in the neonate. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

**Fecha de actualización:** noviembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**