

**1. NOMBRE
COMERCIAL DE LA
ESPECIALIDAD
FARMACÉUTICA**

CANADIOL® Solución oral 10 mg/ml

**2. COMPOSICIÓN
CUALITATIVA
Y CUANTITATIVA**

Itraconazol 10 mg/ml. Para excipientes, ver el apartado 6.1

**3. FORMA
FARMACÉUTICA**

Solución oral. La solución de CANADIOL® es transparente

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas.

CANADIOL® Solución oral está indicado:- para el tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica en pacientes VIH positivos o con otras inmunodeficiencias. - como profilaxis en las infecciones fúngicas sistémicas, en las que previamente se ha visto su sensibilidad a itraconazol y cuando los tratamientos estándar no se consideran apropiados, en pacientes con neoplasias hematológicas malignas o transplantados de médula ósea y de los que cabe esperar que lleguen a ser neutropénicos (es decir, < 500 células/_l). En el momento actual, no hay datos de eficacia clínica suficientes relacionados con la prevención de aspergilosis. Se deben de tener en cuenta las normativas locales y/o nacionales sobre el uso apropiado de los agentes antifúngicos.

4.2. Posología y modo de administración.

Para que la absorción sea óptima, CANADIOL® Solución oral debe administrarse sin alimentos (debe aconsejarse a los pacientes que se abstengan de comer durante una hora después de la administración). Para el tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica, la solución debe moverse en la boca (aproximadamente 20 segundos) y tragarse después. No debe de enjuagarse la boca después de tragar el medicamento. -Tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica: 200 mg (2 tapones dosificadores) al día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante una semana. Si no hay respuesta después de 1 semana, el tratamiento debe continuarse durante otra semana. -Tratamiento de la candidiasis oral y/o esofágica resistente al fluconazol: 100 a 200 mg (1-2 tapones dosificadores) dos veces al día, durante dos semanas. Si después de dos semanas no se obtiene respuesta, el tratamiento se debe continuar durante otras dos semanas. La dosis de 400 mg diarios no debe de usarse durante más de 14 días si no se manifiestan signos de mejoría. - Profilaxis de las infecciones fúngicas: 5 mg/kg/día, administrados en dos tomas. En los estudios clínicos, la profilaxis se empezó inmediatamente antes del tratamiento citostático y generalmente una semana antes del trasplante. Casi todas las infecciones fúngicas sistémicas comprobadas ocurrieron en pacientes que alcanzaron un recuento de neutrófilos por debajo de 100 células/_l. El tratamiento continuó hasta la recuperación de los neutrófilos (es decir, > 1000 células/_l). En los estudios clínicos, los parámetros farmacocinéticos de los pacientes neutropénicos demostraron que las variaciones entre sujetos son considerables. Debería someterse a consideración la monitorización de los niveles en sangre, particularmente en presencia de lesiones gastrointestinales, diarrea y durante el uso prolongado de Canadiol® Solución oral. Uso en niños: Ya que los datos clínicos sobre el uso de CANADIOL® Solución oral en pediatría están limitados, se recomienda su uso en niños. Profilaxis de las infecciones fúngicas: No se dispone de datos sobre eficacia en niños neutropénicos. En cuanto a seguridad, se dispone de experiencia limitada para dosis de 5 mg/kg/día administrada en dos tomas. La incidencia de efectos adversos tales como diarrea, dolor abdominal, vómitos, fiebre, erupción y mucositis fue mayor que en los adultos. Uso en ancianos: Ya que los datos clínicos sobre el uso de CANADIOL® Solución oral en ancianos están limitados, se recomienda su uso en estos pacientes solo si el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. Uso en pacientes con alteración hepática: Itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. La vida media terminal del itraconazol en pacientes cirróticos se prolonga ligeramente. En los pacientes cirróticos se ha observado una disminución en la biodisponibilidad de CANADIOL® cápsulas; se puede esperar que esto también ocurra con CANADIOL® Solución oral. Puede considerarse la posibilidad de realizar un ajuste de dosis, si fuera necesario. Uso en pacientes con alteración renal: En algunos pacientes con insuficiencia renal se ha observado una disminución en la biodisponibilidad de CANADIOL® cápsulas; se puede esperar que esto también se produzca con CANADIOL® Solución oral. Si se considera necesario puede adaptarse la dosis.

4.3. Contraindicaciones

-CANADIOL® Solución oral está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a sus excipientes. -Terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, triazolam y midazolam oral, dofetilida, quinidina, pimozida, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como simvastatina, lovastatina y atorvastatina, están contraindicados con CANADIOL® Solución oral (ver apartado 4.5 Interacciones con otros fármacos y otras formas de interacción) -CANADIOL® Solución oral sólo debe administrarse a mujeres embarazadas en casos de riesgo vital y sólo en los casos en los que el beneficio potencial supere al daño potencial al feto. Las mujeres en edad fértil en tratamiento con CANADIOL®

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

En un estudio con CANADIOL® IV en voluntarios sanos, se observó un descenso transitorio asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se ha demostrado que itraconazol tiene un efecto inotrope negativo y CANADIOL® se ha asociado con informes de insuficiencia cardiaca congestiva. CANADIOL® Solución oral no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con historia de la misma a menos que el beneficio supere el riesgo claramente. En esta valoración individual del beneficio/riesgo deben tenerse en cuenta factores tales como la gravedad de la indicación, la dosis y duración del tratamiento y factores de riesgo individuales para la insuficiencia cardiaca congestiva. Se debería informar a estos pacientes acerca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva, deberían ser tratados con precaución y monitorizados durante el tratamiento para detectar los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva. Debe interrumpirse la administración de CANADIOL® si aparecen estos signos o síntomas durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administre itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio conjuntamente (ver apartado 4.5 Interacciones con otros fármacos y otras formas de interacción). - Se recomienda controlar la función hepática en los pacientes que reciben tratamiento continuo durante más de un mes; y lo antes posible, en pacientes que desarrollan síntomas sugerentes de la existencia de una hepatitis, tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina de color oscuro. Si la función hepática es anormal, se debe suspender el tratamiento. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas o con una enfermedad hepática activa o que hayan tenido una intoxicación hepática debida a otros fármacos, a menos que el beneficio esperado exceda el riesgo de daño hepático. En tales casos es necesario monitorizar los niveles de enzimas hepáticas.

- **Insuficiencia hepática:** itraconazol se metaboliza predominantemente en el hígado. La vida media terminal del itraconazol en pacientes cirróticos se prolonga ligeramente. En los pacientes cirróticos se ha observado una disminución en la biodisponibilidad oral de CANADIOL® cápsulas; se puede esperar que esto también ocurra con CANADIOL® Solución oral. Puede considerarse la posibilidad de realizar un ajuste de dosis, si fuera necesario.

- **Insuficiencia renal:** en algunos pacientes con insuficiencia renal se ha observado una disminución en la biodisponibilidad oral de CANADIOL® cápsulas; se puede esperar que esto también se produzca con CANADIOL® Solución oral. Si se considera necesario puede adaptarse la dosis.

- **Profilaxis en pacientes neutropénicos:** durante los estudios clínicos, el efecto secundario más frecuente fue la diarrea. Este trastorno del tracto gastrointestinal podría dar como resultado un deterioro de la absorción y podría alterar la flora microbiana favoreciendo, potencialmente, la colonización fúngica. En estas circunstancias debería considerarse la interrupción del tratamiento con CANADIOL® Solución oral. - Se debe suspender el tratamiento si se produce una neuropatía que pueda ser atribuida a CANADIOL® Solución oral. - No existen datos sobre hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes azoles antifúngicos. Se recomienda tener especial cuidado en la prescripción de CANADIOL® Solución oral a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

4.5.1. **Fármacos que afectan el metabolismo del itraconazol:** Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Se han llevado a cabo estudios con rifampicina, rifanbutin y fenitoína que son potentes inductores enzimáticos del citocromo CYP3A4. No se recomienda la combinación con estos inductores enzimáticos, ya que en estos estudios, la biodisponibilidad de itraconazol y hidroxitraconazol disminuyó de una manera tan amplia que la eficacia podría reducirse considerablemente. No se dispone de datos en firme de estudios realizados con otros inductores enzimáticos tales como carbamacepina, fenobarbital e isoniazida, pero cabe esperar efectos similares. Los inhibidores potentes de esta enzima tales como ritonavir, indinavir, claritromicina y eritromicina, podrían aumentar la biodisponibilidad de itraconazol.

4.5.2. Efecto del itraconazol sobre el metabolismo de otros fármacos:

4.5.2.1. El itraconazol puede inhibir la metabolización de fármacos que son metabolizados por la familia del citocromo 3A. Esto puede producir un aumento y/o una prolongación en sus efectos, incluyendo efectos secundarios. Después de la interrupción del tratamiento, los niveles plasmáticos de itraconazol disminuyen gradualmente, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). Se debería tener en cuenta este hecho cuando se toma en consideración el efecto inhibidor del itraconazol sobre la medicación concomitante. Como ejemplos están: Fármacos que no deben de ser utilizados durante el tratamiento con itraconazol: Terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, midazolam oral y triazolam oral, dofetilida, quinidina, pimozida y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4, tales como simvastatina, lovastatina y atorvastatina (Ver apartado 4.3 Contraindicaciones). Se debe tener precaución cuando se administre itraconazol y bloqueadores de los canales del calcio conjuntamente. Además de las posibles interacciones farmacocinéticas relacionadas con el enzima CYP3A4 que metaboliza al fármaco, bloqueadores de los canales del calcio pueden tener efectos inotropos negativos que pueden sumarse a los de itraconazol. Fármacos cuyos niveles plasmáticos, efectos o efectos secundarios deberían ser monitorizados. Su dosis, si se co-administran con itraconazol, deberían de reducirse si fuera necesario. - Anticoagulantes orales; - Inhibidores de la Proteasa VIH, tales como ritonavir, indinavir, saquinavir; - ciertos agentes antineoplásicos tales como alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel y trimetrexato; - Bloqueadores de los canales del calcio metabolizados por CYP3A4, tales como dihidropiridinas y verapamil; - Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (también conocido como sirolimus); - Otros: digoxina, carbamacepina, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona, ebastina, reboksetina. No está establecida la importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de estos cambios durante la coadministración con itraconazol.

4.5.2.2. No se ha observado ninguna interacción del itraconazol con la AZT (zidovudina) ni fluvastatina. No se han observado efectos inductores del itraconazol sobre el metabolismo del etinilestradiol o noretisterona.

4.5.3. **Efectos sobre la unión a proteínas:** Los estudios in vitro han demostrado que no hay interacciones en la unión a proteínas plasmáticas entre el itraconazol y imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida y sulfametazina.

4.6. Embarazo y lactancia.

Embarazo

Cuando se administra en dosis elevadas a ratas gestantes (40 mg/kg/día o más) y ratones (80 mg/kg/día o más) el itraconazol produce un aumento de la incidencia de anomalías fetales y se producen efectos adversos en los embriones. No hay estudios disponibles sobre el uso de itraconazol en mujeres embarazadas, por lo que CANADIOL® Solución oral sólo se les debe administrar en casos de riesgo vital y en los casos en los que el beneficio potencial supere al daño potencial al feto.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil en tratamiento con CANADIOL® Solución oral deben tener medidas anticonceptivas adecuadas hasta el período menstrual siguiente a la terminación de la terapia con CANADIOL®.

Lactancia

En la leche materna humana sólo se excreta una cantidad muy pequeña de itraconazol. Durante la lactancia se deben, por tanto, sopesar los beneficios esperados del tratamiento con CANADIOL® Solución oral frente al posible riesgo. En caso de dudas la paciente no debería continuar la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

No se ha observado ningún efecto.

4.8. Efectos adversos

Efectos adversos comunicados asociados con el uso de CANADIOL® Solución oral: - Los comunicados con más frecuencia han sido de origen gastrointestinal tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Los efectos adversos notificados con menos frecuencia incluyen: -Alteración del Sistema nervioso: cefaleas, mareos. -Alteración hepato-biliar: aumento reversible de enzimas hepáticas. -Alteración de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones alérgicas tales como prurito, erupción, urticaria y angioedema. Efectos adversos comunicados asociados con el uso de CANADIOL® 100 mg cápsulas: - Los comunicados más frecuentemente han sido de origen gastrointestinal, como dispepsia, náuseas, dolor abdominal y estreñimiento. Los efectos adversos notificados con menos frecuencia incluyen: -Alteración del Sistema nervioso: cefaleas, mareos. -Alteración hepatobiliar: aumento reversible de enzimas hepáticas. -Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones alérgicas tales como prurito, erupción, urticaria y angioedema. -Alteración del sistema reproductor y mama: alteraciones menstruales. - También se han registrado casos aislados de neuropatía periférica y de síndrome de Stevens-Johnson. -Han aparecido casos de edema, insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar. - Se han observado casos de hipopotasemia, hepatitis y alopecia especialmente en pacientes en tratamiento continuo prolongado (aproximadamente durante un mes).

4.9. Sobredosificación.

Síntomas

Existen datos limitados acerca de las consecuencias que aparecieron en pacientes que tomaron dosis altas de itraconazol. El perfil de efectos adversos en pacientes que tomaron desde 1000mg de CANADIOL® Líquido hasta 3000mg de CANADIOL® cápsulas fue similar al observado a dosis recomendadas.

Tratamiento

En caso de sobredosificación accidental se deben utilizar medidas de apoyo. Durante la primera hora tras la ingestión se puede realizar un lavado gástrico. Se puede administrar carbón activado si se considera oportuno. El itraconazol no se puede eliminar mediante hemodiálisis. No hay un antídoto específico disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas.

Clasificación farmacoterapéutica: J02A C02 (antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol). Estudios "in vitro" demuestran que itraconazol, un derivado del triazol, inhibe el crecimiento de un amplio rango de hongos patógenos para los humanos a concentraciones normalmente comprendidas entre $0,025 - 0,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Estos incluyen: *Candida albicans* spp., muchas especies de *Candida* no *albicans*, *Aspergillus* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp., *Cryptococcus neoformans*, hongos dermatofitos y muchos dematiaceos tales como *Fonsecaea* spp., *Histoplasma* spp., *Pseudallescheria boydii* y *Penicillium marneffei*. *Candida glabrata* y *Candida tropicalis* son generalmente las especies de *Candida* menos sensibles, mostrando en algunos cultivos "in vitro" una resistencia inequívoca a itraconazol. Los principales tipos de hongos que no son inhibidos por itraconazol son: Zygomycetes (por ejemplo: *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. y *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp. Los estudios in vitro han demostrado que el itraconazol interfiere la síntesis de ergosterol en las células micóticas. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular de los hongos, por lo que el deterioro de su síntesis resulta en último lugar en un efecto antifúngico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas.

La biodisponibilidad oral de itraconazol es máxima cuando se toma CANADIOL® Solución oral sin alimentos. Durante la administración crónica los niveles estables en el estado estacionario se alcanzan después de 1-2 semanas. Los niveles plasmáticos máximos se observan entre 2 horas (ayunas de por lo menos 2 horas) a 5 horas (con alimentos) después de la administración oral. Después de la administración repetida una vez al día de itraconazol 200 mg en ayunas, las concentraciones plasmáticas estables en el estado estacionario de itraconazol fluctúan entre $1 \text{ y } 2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (mínimo y máximo). Cuando la solución oral se toma con alimentos las concentraciones plasmáticas estables en el estado estacionario de itraconazol son aproximadamente un 25% menores. La unión de itraconazol a las proteínas plasmáticas es del 99,8%. El itraconazol se distribuye extensamente en los tejidos que son propensos a las invasiones fúngicas. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo son dos a tres veces más elevadas que las concentraciones plasmáticas correspondientes. El itraconazol se metaboliza ampliamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Uno de los metabolitos es el hidroxi-itraconazol, que in vitro posee una actividad antimicótica comparable a la del itraconazol. Los niveles plasmáticos del hidroxi-itraconazol son unas dos veces más elevados que las de itraconazol. Después de la administración repetida, la eliminación plasmática del itraconazol es bifásica, con una semivida final de 1,5 días. La excreción fecal del compuesto original varía entre el 3-18% de la dosis. La excreción renal del compuesto original es inferior al 0,03% de la dosis. Alrededor del 35% de la dosis se excreta en la orina en una semana en forma de metabolitos. Insuficiencia hepática: Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en 6 voluntarios sanos y 12 pacientes cirróticos en el cual se utilizó una dosis única de 100 mg de itraconazol (1 cápsula de 100 mg). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al AUC en estos dos grupos. Se observó en los pacientes cirróticos en comparación con los voluntarios sanos un descenso estadísticamente significativo en la media de la $C_{\text{máx}}$ (47%) y un aumento, al doble, de la vida media de eliminación (37 ± 17 versus $16 \pm 5 \text{ hr}$) de itraconazol. Pacientes con alteraciones de la función hepática deben ser monitorizados cuidadosamente cuando estén tomando itraconazol. Insuficiencia renal: Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en tres grupos de pacientes con alteración renal en el cual se empleó una dosis única de 200 mg de itraconazol (uremia: $n=7$; hemodiálisis: $n=7$ y en diálisis peritoneal ambulatoria continua: $n=5$). En pacientes urémicos con un aclaramiento medio de creatinina de $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, la biodisponibilidad disminuyó ligeramente en comparación con sujetos normales ($\text{AUC}_{0-\infty}$ 20,5%; $C_{\text{máx}}$: 27,7%). Este estudio mostró que la hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua no ejercían efecto sobre la farmacocinética de itraconazol.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD). Estudios de toxicidad aguda y repetida realizados en ratones, ratas y perros, indican un amplio margen de seguridad tras administración oral e intravenosa de la HP- β -CD. La mayoría de los efectos detectados fueron de naturaleza adaptativa (cambios histológicos en el tracto urinario, reblandecimiento de las heces debido a la retención osmótica de agua en el intestino delgado, activación del sistema fagocitario mononuclear) y mostraron buena reversibilidad. La administración de HP- β -CD causó leves cambios hepáticos a dosis de aproximadamente 30 veces la dosis de HP- β -CD propuesta para humanos. La HP- β -CD carece de efectos antifertilidad, embriotóxicos, ni teratogénicos y tampoco es mutagénica. En estudios carcinogénicos en ratas, se detectó un incremento de la incidencia de neoplasias en el intestino delgado (a dosis de 5000 mg/kg/día) y en el páncreas exocrino (a 500 mg/kg/día). El desarrollo de tumores pancreáticos en ratas, esta relación con la acción mitogénica de la coleocistocinina. Este hecho no se ha podido observar en los estudios de carcinogénesis en ratón, ni en los estudios de toxicidad a 12 meses en perros, ni en los estudios de toxicidad de dos años en monos *cinomolgus* hembras. No existe evidencia de que la coleocistocinina posea acción mitogénica en el hombre. Basado en la comparación de las superficies corporales, la exposición humana a la HP- β -CD a la dosis clínica recomendada de CANADIOL® Solución oral es aproximadamente equivalente a 1,7 veces la exposición a la dosis menor del estudio realizado en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes.

Hidroxiopropil- β -ciclodextrina, sorbitol, propileno glicol, ácido clorhídrico, aroma de cereza 1, aroma de cereza 2, caramelo, sacarina sódica, hidróxido sódico y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades.

Ninguna conocida.

6.3. Fecha de caducidad.

24 meses tal y como se presenta para la venta. 1 mes después de abrir el envase.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento.

Almacenar a por debajo de 25°C .

6.5. Tipo de envase.

Envase de vidrio ámbar de 150 ml con cierre a prueba de niños, tapón de polipropileno y un anillo de LDPE (polietileno de baja densidad).

6.6. Instrucciones de uso/manipulación.

CANADIOL® Solución oral se suministra en botellas con tapón a prueba de niños, que deben abrirse de la siguiente manera: empujar el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo contra el sentido de las agujas del reloj.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	61.864
9. PRESENTACIONES Y PRECIO VENTA AL PÚBLICO (IVA)	Canadiol® Solución oral 150 ml PVL 51,09 €, PVP IVA 81,52 €
10. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN	Julio 1999
11. FECHA DE LA REVISIÓN PARCIAL DEL TEXTO	Noviembre 2001 ⁽²⁾