

Itraconazol

Prati-Donaduzzi

Cápsulas

100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

itraconazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Cápsula de 100 mg em embalagem com 4, 10, 15, 40, 80, 100, 120, 150, 160, 200, 240, 320, 400 ou 600 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

itraconazol..... 100 mg

excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: hipromelose, sacarose e eudragit E 100.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento das seguintes patologias:

- Indicações ginecológicas: candidíase vulvovaginal.
- Indicações dermatológicas/mucosas/oftalmológicas: dermatomicoses, pitíriase versicolor, candidíase oral e ceratite micótica.
- Onicomicoses causadas por dermatófitos e/ou leveduras.
- Micoses sistêmicas: aspergilose e candidíase sistêmicas, criptococose (incluindo meningite criptocócica); histoplasmose, blastomicose, esporotricose, paracoccidioidomicose e outras micoses sistêmicas e tropicais de incidência rara.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dermatofitoses

Em um estudo multicêntrico envolvendo 2.741 pacientes com infecções por dermatófitos, no qual os pacientes foram tratados durante 15 ou 30 dias com 100 mg de itraconazol diariamente, a taxa de resposta foi de 93% para o tratamento de *Tinea corporis/Tinea cruris* durante 15 dias. A resposta ao tratamento em pacientes com *Tinea pedis/Tinea manus* foi de 85% e 86% em grupos tratados durante 15 e 30 dias, respectivamente. O tempo mediano para o início da melhora clínica foi de 7 a 8 dias.¹

Um estudo duplo-cego, controlado com placebo utilizando 50 mg de itraconazol demonstrou uma taxa de cura significativamente superior ao placebo. Comparando-se 50 mg e 100 mg administrados diariamente até obter-se a cura clínica em 173 pacientes com 185 locais de infecção (91 casos de *Tinea corporis/cruris*, 94 casos de *Tinea pedis/manum*) observou-se que ambos foram efetivos com resposta de 80% em todos os grupos tratados, sendo que os pacientes recebendo 100 mg diários manifestaram sinais de melhora mais rápida.²

Criptococose

Foi descrito o uso de 200 mg de itraconazol duas vezes/dia em 48 pacientes com infecções criptocócicas. Entre os 28 pacientes avaliáveis com meningite criptocócica, 24 tinham AIDS. Dezoito dos 28 pacientes obtiveram resposta completa (resolução clínica e culturas do líquido negativas); seis pacientes tiveram resposta parcial e em quatro a terapia falhou. Respostas parciais ou falhas estavam associadas a falhas de tratamentos antifúngicos prévios, doença grave, baixas concentrações séricas de itraconazol ou resistência do microrganismo.¹

Aspergilose

Aspergilose invasiva é mais frequentemente observado em pacientes imunocomprometidos e está associada a alta morbidade e mortalidade. Em três séries, um total de 54 pacientes com aspergilose invasiva foi tratado com 100 a 400 mg de itraconazol diariamente. Praticamente todos os pacientes estavam imunocomprometidos. No geral, 42 pacientes foram considerados curados após o tratamento com itraconazol.¹ Em uma visão geral e experiências utilizando itraconazol para tratar micoses sistêmicas, 78% dos pacientes (n = 60) diagnosticados com aspergilose invasiva obtiveram melhora através do tratamento com itraconazol, 53% ficaram curados ou melhoraram significativamente e 25% obtiveram melhora moderada, com doses diárias de 200 mg por um período de duração de 4 meses.²

Blastomicose

Quarenta e oito pacientes com cultura ou histopatologia com evidência de blastomicose foram tratados com doses diárias de 200 a 400 mg de itraconazol. O tratamento foi considerado sucesso em 43 pacientes (89,5%) e teve duração mediana de 6,2 meses.¹

Paracoccidioidomicose

Entre 51 pacientes tratados com 50 ou 100 mg de itraconazol diariamente durante 6 a 12 meses, foi observada cura clínica ou melhora significativa dos sintomas em 100% dos pacientes.¹

Pitíriase versicolor

Um estudo envolveu 60 pacientes com pitíriase versicolor, escolhidos randomicamente e divididos em 3 grupos de 20 pacientes cada. Fez-se uma avaliação clínica e micológica antes do tratamento e no 7º e 28º dias após o tratamento. Doses de 400 mg/dia durante 3 dias e 200 mg/dia durante 5 dias foram consideradas eficazes para tratamento de pitíriase versicolor.³

Em um estudo multicêntrico aberto, não comparativo, foram analisados 333 pacientes que receberam duas cápsulas de 100 mg de itraconazol, via oral, uma vez ao dia durante cinco dias. Os pacientes foram submetidos a avaliações clínica e micológica no pré-tratamento e 30 dias após o término do tratamento. Observou-se cura micológica em 93,7% dos casos.⁴

Candidíase vaginal

Estudo multicêntrico, simples-cego, randomizado, de grupos paralelos foi realizado utilizando 200 mg de itraconazol duas vezes ao dia em 109 pacientes com candidíase vaginal. A cura micológica após uma semana de tratamento foi alcançada em 74% das pacientes tratadas com itraconazol. Um número significativamente maior de pacientes preferiu o tratamento com itraconazol ao tratamento prévio recebido.⁵

Pacientes com candidíase vulvovaginal aguda micologicamente confirmada (n = 229) foram randomicamente distribuídas para receber: 200 mg de itraconazol duas vezes ao dia por 1 dia, comparativo oral ou comparativo tópico. Obteve-se cura micológica em 96% das pacientes do grupo itraconazol, comprovando sua eficácia no tratamento da candidíase vaginal aguda.⁶

Foram estudadas 101 pacientes portadoras de candidíase vaginal, confirmadas clínica e micologicamente em um estudo multicêntrico aberto, comparativo, randomizado. A dose de itraconazol foi 200 mg, duas vezes ao dia, por um dia. No 28º dia, os resultados mostraram que 70% das mulheres do grupo itraconazol estavam clínica e micologicamente curadas enquanto que no grupo comparativo esta resposta foi de 40%. Considerando-se somente a cura micológica, o percentual foi de 84%.⁷

Candidíase oral e esofágica

Estudou-se a atividade do itraconazol e de outro agente com atividade antifúngica em 111 pacientes HIV positivos com candidíase oral e esofágica. Os pacientes foram randomicamente distribuídos para receber 200 mg/dia de itraconazol ou 200 mg de cetoconazol duas vezes/dia durante 28 dias, em um estudo duplo-cego. Após uma semana de tratamento, 75% e 82% dos pacientes recebendo itraconazol e cetoconazol, respectivamente, responderam clinicamente e após 4 semanas de tratamento esta taxa aumentou para 93% em ambos os grupos.⁸

Onicomicoses

Realizou-se um estudo envolvendo 182 pacientes tratados oralmente com itraconazol cápsulas duas vezes ao dia. A taxa de cura foi 90,9% em 55 dos pacientes com onicomicose nas unhas das mãos e 80,3% em 127 pacientes com onicomicose nas unhas dos pés e ambas ao mesmo tempo. A melhora do aspecto das infecções fúngicas foi de 98% e 96,5% para os pacientes com onicomicoses nos dedos das mãos e dos pés, respectivamente.⁹

Histoplasmose

Realizou-se um estudo com 37 pacientes HIV-negativos com histoplasmose pulmonar crônica (27 pacientes) ou histoplasmose extrapulmonar localizada ou disseminada (10 pacientes). A principal doença de base era a doença pulmonar obstrutiva crônica tratada com doses altas de itraconazol (200-400 mg diários) durante uma média de 9 meses. O sucesso da terapia foi observado em 81% dos pacientes. Todos os pacientes com a forma disseminada crônica, com envolvimento mediastinal ou nódulo parenquimatoso pulmonar, ou ambos, foram curados.¹⁰ A eficácia de itraconazol foi avaliada em 27 pacientes adicionais portadores de AIDS com histoplasmose disseminada confirmada. Onze pacientes apresentavam reações sorológicas positivas. Os pacientes foram tratados com 200 mg diários (24 pacientes) ou 400 mg diários (3 pacientes) durante 6 meses e aqueles considerados curados após terapia de indução, foram mantidos com 100 mg/dia de itraconazol como terapia de supressão. Em geral, 85% dos pacientes responderam à terapia.¹¹

Esporotricose

Um total de 78 pacientes com esporotricose foi tratado com 100 mg/dia de itraconazol, durante uma média de 94 dias. A resposta clínica global nos pacientes avaliáveis foi de 100% para o tipo cutâneo (n = 32) e 90% para o tipo linfático (n = 39). Um de dois pacientes com esporotricose disseminada respondeu ao tratamento. Ao final do tratamento as culturas foram negativas em 93% dos pacientes com esporotricose cutânea e em 82% dos pacientes com esporotricose linfática.¹²

Referências bibliográficas

1. Zuckerman JM, Tunkel AR. *Itraconazole: A New Triazole Antifungal Agent*. Infect Control Hosp. Epidemiol 1994, 15: 397 - 410.
2. Grant SM., Clissold SP. *Itraconazole: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Superficial and Systemic Mycoses*. Drugs 3ª, 1989, 310 - 344.
3. Kokturk A et al. *Efficacy of Three Short-term Regimens of Itraconazole in the Treatment of Pityriasis Versicolor*. Journal of Dermatological Treatment 2002, 13: 185 - 187.
4. Zaitz C., Sampaio S. *Avaliação da Eficácia e Tolerabilidade do Itraconazol no Tratamento da Pitíriase Versicolor*. An bras Dermatol. Rio de Janeiro 1995, 70 (3): 195 - 198.
5. Tobin JM, et al. *Treatment of Vaginal Candidosis: A Comparative Study of the Efficacy and Acceptability of Itraconazole and Clotrimazole*. Genitourin Med 1992, 68 (1): 36 - 38.
6. Woolley PD, Higgins SP. *Comparison of Clotrimazole, Fluconazole and Itraconazole in Vaginal Candidiasis*. Br J. Clin Pract. 1995, 49 (2): 65 - 66.
7. Kogos W, et al. *Estudo Multicêntrico Comparativo da Eficácia, Tolerabilidade e Índice de Recidiva do Itraconazol e do Fluconazol, Por Via Oral, no Tratamento da Candidíase Vaginal*. Ginecologia e Obstetria 1993, 4 (2): 89 - 97.

8. Smith DE. *et al. Itraconazole versus Ketoconazole in the Treatment of Oral and Oesophageal Candidosis in Patients Infected with HIV.* AIDS 1991, 5:1367 - 1371.
9. XU Li-bin et al. *Treatment of Onychomycosis by Pulse Usage of Itraconazole.* J Clin. Dermatol. 2002, Vol. 31, No 2.
10. Dismukes WE, Bradsher RW, Cloud GC, et al. *Itraconazole Therapy for Blastomycosis and Histoplasmosis.* Am J Med 1992, 93: 489 - 497.
11. Negroni R. *et al. Itraconazole in the Treatment of Histoplasmosis with AIDS.* Mycoses 1992, 35: 281 - 287.
12. Data on file. Janssen Research Foundation, Belgium, 1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: antimicóticos para uso sistêmico, derivados de triazol, código ATC: J02AC02.

Mecanismo de ação

Estudos *in vitro* demonstraram que o itraconazol inibe a síntese do ergosterol em células fúngicas. O ergosterol é um componente vital da membrana celular dos fungos. A inibição da sua síntese tem como última consequência um efeito antifúngico.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica para itraconazol, e para os triazóis em geral, é pouco compreendida.

Efeitos farmacodinâmicos

Microbiologia

O itraconazol, um derivado triazólico, apresenta amplo espectro de ação. Para o itraconazol, foram estabelecidos pontos de corte por CLSI apenas para *Candida* spp. de infecções micóticas superficiais (CLSI M27-A2). Os pontos de corte pelo CLSI são: sensível $\leq 0,125$; sensível, dependente da dose 0,25-0,5 e resistente ≥ 1 mcg/mL. A interpretação de pontos de corte não foi estabelecida por CLSI para fungos filamentosos.

Pontos de corte de EUCAST para itraconazol foram estabelecidos para *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* e *A. terreus*, e são os seguintes: sensível ≤ 1 mg/L, resistente > 2 mg/mL. Pontos de corte de EUCAST ainda não foram estabelecidos para itraconazol e *Candida* spp. Estudos *in vitro* demonstraram que o itraconazol inibe o crescimento de um amplo espectro de fungos patogênicos aos seres humanos em concentrações geralmente entre ≤ 1 mcg/mL, incluindo: *Candida* spp. (inclusive *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, e *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., inclusive *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* e *Trichosporon* spp. O itraconazol também apresentou atividade *in vitro* contra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. e vários outros fungos e leveduras.

Candida krusei, *Candida glabrata* e *Candida guilliermondii* são geralmente as espécies de *Candida* menos susceptíveis, sendo que algumas cepas isoladas demonstraram resistência inequívoca ao itraconazol *in vitro*. Os principais tipos de fungos não inibidos pelo itraconazol são Zygomycetes (por exemplo, *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. e *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. e *Scopulariopsis* spp.

A resistência aos azóis parece se desenvolver lentamente e, frequentemente, resulta de diversas mutações genéticas. Os mecanismos descritos são superexpressão de ERG11, que codifica a enzima alvo 14-alfa-demetilase, mutações pontuais no ERG11 que levam à diminuição da afinidade do alvo e/ou superexpressão do transportador resultando, em aumento do efluxo. Foi observada resistência cruzada entre membros da classe dos azóis com *Candida* spp., embora a resistência para um membro da classe não necessariamente confira resistência para outros azóis. Foram relatadas cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes ao itraconazol.

Farmacocinética

Características farmacocinéticas gerais

Os picos de concentração plasmática do itraconazol são atingidos de 2 a 5 horas após administração oral. Como consequência da farmacocinética não linear, o itraconazol se acumula no plasma durante a administração de doses múltiplas. As concentrações no estado de equilíbrio são geralmente alcançadas em 15 dias, com valores de $C_{\max}$ de 0,5 mcg/mL, 1,1 mcg/mL e 2,0 mcg/mL após administração oral de 100 mg uma vez ao dia, 200 mg uma vez ao dia e 200 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Em geral, a meia-vida terminal do itraconazol varia de 16 a 28 horas após dose única e aumenta para 34 a 42 horas com administração repetida. Terminado o tratamento, a concentração plasmática de itraconazol diminui para uma concentração quase indetectável em 7 a 14 dias, dependendo da dose e da duração do tratamento. Após administração intravenosa, a depuração plasmática total média é de 278 mL/min. A depuração do itraconazol diminui em doses maiores devido a saturação do seu metabolismo hepático.

Absorção

O itraconazol é rapidamente absorvido após administração oral. Picos de concentração plasmática do fármaco inalterado são obtidos 2 a 5 horas após administração de uma dose oral da cápsula. A biodisponibilidade oral absoluta de itraconazol é cerca de 55% e é máxima quando as cápsulas são ingeridas imediatamente após uma refeição completa.

A absorção das cápsulas de itraconazol é menor em indivíduos com acidez gástrica reduzida, como naqueles tomando medicamentos supressores da secreção do ácido gástrico (por exemplo, antagonistas de receptor H_2 , inibidores da bomba de prótons) ou com acloridria causada por certas doenças (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”). Nestes indivíduos, a absorção de

itraconazol em jejum aumenta quando este medicamento é administrado com uma bebida ácida (como refrigerantes não-dietéticos à base de cola). Quando as cápsulas de itraconazol são administradas em dose única de 200 mg em jejum com refrigerante não-dietético à base de cola, após pré-tratamento com ranitidina (antagonista de receptor H_2), a absorção de itraconazol foi comparável à observada quando itraconazol foi administrado isoladamente. (vide “**Interações medicamentosas**”).

A exposição ao itraconazol é menor com a formulação cápsula em comparação à solução oral, quando a mesma dose do medicamento é administrada. (vide “**Advertências e precauções**”).

Distribuição

A maior parte do itraconazol disponível no plasma está ligada a proteína (99,8%), sendo a albumina a principal proteína de ligação (99,6% para o hidróxi-metabólito). Também há afinidade considerável por lipídios. Apenas 0,2% do itraconazol presente no plasma está na forma livre. O itraconazol se distribui em um volume corpóreo aparentemente grande (> 700 L), sugerindo extensa distribuição nos tecidos. As concentrações encontradas nos pulmões, rim, fígado, ossos, estômago, baço e músculos foram 2 a 3 vezes maiores do que as concentrações correspondentes no plasma, e a captação pelos tecidos queratinizados, particularmente a pele, foi até 4 vezes maior. As concentrações no líquido são muito menores do que no plasma, mas foi demonstrada eficácia contra infecções no líquido.

Metabolismo

O itraconazol é extensamente metabolizado no fígado, transformando-se em grande número de metabólitos. Como demonstrado nos estudos *in vitro*, CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do itraconazol. O principal metabólito é o hidróxi-itraconazol, que apresenta, *in vitro*, atividade antifúngica comparável à do itraconazol. As concentrações plasmáticas deste metabólito são aproximadamente duas vezes as do itraconazol.

Excreção

O itraconazol é excretado principalmente como metabólitos inativos na urina (35%) e nas fezes (54%) dentro de uma semana após administração de uma dose de solução oral. A excreção renal do itraconazol e do metabólito ativo hidróxi-itraconazol representa menos de 1% de uma dose intravenosa. Com base em uma dose oral marcada radioativamente, a excreção fecal do medicamento inalterado varia de 3% a 18% da dose. Como a redistribuição do itraconazol a partir dos tecidos queratinizados é aparentemente desprezível, a eliminação do itraconazol destes tecidos está relacionada à regeneração epidérmica. Ao contrário do plasma, a concentração na pele permanece por 2 a 4 semanas após término de um tratamento de 4 semanas de duração e na queratina das unhas, onde o itraconazol pode ser detectado já com uma semana de tratamento, por pelo menos, seis meses após o final de um tratamento de 3 meses.

Populações especiais

Insuficiência hepática

O itraconazol é predominantemente metabolizado pelo fígado. Estudo de farmacocinética foi conduzido em 6 indivíduos saudáveis e 12 pacientes com cirrose, que receberam uma dose única de 100 mg de itraconazol na forma de cápsula. Redução estatisticamente significativa na $C_{\max}$ média (47%) e aumento de duas vezes na meia-vida de eliminação (37 ± 17 horas *versus* 16 ± 5 horas) do itraconazol foram observados em pacientes com cirrose comparado aos indivíduos saudáveis. Entretanto, a exposição geral ao itraconazol baseada na AUC foi similar em pacientes com cirrose e indivíduos saudáveis. Dados sobre o uso prolongado de itraconazol em pacientes com cirrose não estão disponíveis (vide “**Posologia e modo de usar**” e **Advertências e precauções**”).

Insuficiência renal

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal. Um estudo de farmacocinética usando uma dose única de 200 mg de itraconazol (quatro cápsulas de 50 mg) foi conduzido em três grupos de pacientes com insuficiência renal (uremia: $n=7$; hemodiálise: $n=7$ e diálise peritoneal ambulatorial contínua: $n=5$). Em indivíduos urêmicos, com depuração média de creatinina de $13 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, a exposição baseada na AUC foi ligeiramente reduzida em comparação aos parâmetros da população normal. Este estudo não demonstrou nenhum efeito significativo da hemodiálise ou da diálise peritoneal ambulatorial contínua na farmacocinética do itraconazol ($T_{\max}$, $C_{\max}$ e AUC_{0-8h}). Os perfis de concentração plasmática *versus* tempo mostraram ampla variação entre os indivíduos nos três grupos.

Após dose intravenosa única, as meias-vidas terminais médias do itraconazol em pacientes com insuficiência renal leve (definida neste estudo como depuração de creatinina = $50\text{--}79 \text{ mL/min}$), moderada (definida neste estudo como depuração de creatinina = $20\text{--}49 \text{ mL/min}$) e grave (definida neste estudo como depuração de creatinina $< 20 \text{ mL/min}$) foram semelhantes às de indivíduos saudáveis (variação média de $42\text{--}49$ horas *versus* 48 horas em pacientes com comprometimento renal e indivíduos saudáveis, respectivamente).

A exposição global ao itraconazol, baseada na AUC, diminuiu em aproximadamente 30% e 40% em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, respectivamente, em comparação aos indivíduos com função renal normal.

Não há dados disponíveis em pacientes com comprometimento renal durante uso de itraconazol a longo prazo. A diálise não tem efeito na meia-vida ou na depuração do itraconazol ou hidróxi-itraconazol (vide “**Posologia e modo de usar**” e “**Advertências e precauções**”).

População pediátrica

São limitados os dados farmacocinéticos disponíveis sobre o uso de itraconazol na população pediátrica. Estudos de farmacocinética clínica em crianças e adolescentes com idades entre 5 meses e 17 anos foram realizados com cápsulas de itraconazol, solução oral ou formulação intravenosa. Doses individuais com formulação em cápsula e em solução oral variaram de $1,5$ a $12,5 \text{ mg/kg/dia}$, administradas uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. A formulação intravenosa foi administrada tanto como infusão única de $2,5 \text{ mg/kg}$, ou infusão de $2,5 \text{ mg/kg}$ administrada uma vez ao dia, ou duas vezes ao dia. Para a mesma dose diária, a administração duas vezes ao dia, em comparação a

administração uma vez ao dia produziu pico e concentrações comparáveis à dose única diária em adultos. Não foi observada relação significativa entre a idade e a AUC de itraconazol e depuração corporal total, no entanto, foram observadas fracas associações entre idade e volume de distribuição, C_{max} e taxa de eliminação terminal de itraconazol. A depuração aparente e o volume de distribuição de itraconazol parecem estar relacionados ao peso.

Dados de segurança pré-clínicos

O itraconazol foi testado em uma série padrão de estudos pré-clínicos de segurança. Estudos de toxicidade aguda com itraconazol em camundongos, ratos, porquinho da Índia e cães indicam uma ampla margem de segurança. Estudos de toxicidade oral sub (crônica) em ratos e cães revelaram vários órgãos ou tecidos alvo: córtex adrenal, fígado e sistema fagocitário mononuclear, bem como distúrbios do metabolismo lipídico apresentando-se como células de xantoma em vários órgãos. Em doses elevadas, as investigações histológicas do córtex adrenal mostraram edema reversível com hipertrofia celular da zona reticular e fasciculata, algumas vezes associado a adelgaçamento da zona glomerulosa. Alterações hepáticas reversíveis foram encontradas em doses elevadas. Observaram-se discretas alterações nas células sinusoidais e vacuolização dos hepatócitos, este último indicando disfunção celular, mas sem hepatite visível ou necrose hepatocelular. As alterações histológicas do sistema de fagocitose mononuclear foram caracterizadas principalmente por macrófagos com aumento de material proteináceo em vários tecidos parenquimatosos. Observou-se densidade mineral óssea global menor em cães jovens após administração crônica de itraconazol. Em três estudos de toxicologia em ratos, o itraconazol induziu defeitos ósseos. Os defeitos incluíram redução da atividade da placa óssea, adelgaçamento da zona compacta dos grandes ossos e aumento da fragilidade óssea.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Itraconazol não é um carcinógeno primário em ratos ou camundongos. Em ratos machos, no entanto, houve maior incidência de sarcoma de partes moles, atribuído a aumento de reações inflamatórias crônicas não neoplásicas do tecido conjuntivo como consequência dos níveis elevados de colesterol e colesterose no tecido conjuntivo. Não existem indicações de potencial mutagênico do itraconazol.

Toxicologia reprodutiva

Verificou-se que o itraconazol causou aumento na toxicidade materna, embriotoxicidade e teratogenicidade relacionados à dose em ratos e camundongos com doses elevadas. Em ratos, a teratogenicidade consistiu em defeitos esqueléticos maiores; em camundongos, consistiu de encefalocele e macroglossia.

Fertilidade

Não há evidência de influência primária na fertilidade no tratamento com itraconazol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao itraconazol ou aos excipientes da formulação. A coadministração de certos substratos da CYP3A4 é contraindicada com este medicamento. O aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, causado pela coadministração com itraconazol, pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como os efeitos adversos de tal forma que uma situação potencialmente grave pode ocorrer. Por exemplo, o aumento das concentrações plasmáticas de alguns destes medicamentos pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a taquiarritmias ventriculares, inclusive *Torsade de Pointes*, uma arritmia potencialmente fatal. Exemplos específicos estão descritos no item “**Interações medicamentosas**”.

Este medicamento não deve ser administrado em pacientes com evidências de disfunção ventricular, como insuficiência cardíaca congestiva ou histórico de insuficiência cardíaca congestiva, exceto se o paciente correr risco de vida e em caso de outras infecções graves (vide “**Advertências e precauções**”).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca.

Este medicamento não deve ser administrado durante a gravidez (exceto nos casos de risco de vida) (vide “Advertências e precauções Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

Mulheres em idade fértil utilizando este medicamento devem tomar precauções contraceptivas. Contracepção efetiva deve ser continuada até o próximo período menstrual após término do tratamento com este medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos cardíacos

Em um estudo com itraconazol intravenoso realizado em voluntários saudáveis foi observado redução transitória assintomática na fração de ejeção do ventrículo esquerdo que se resolveu antes da infusão seguinte. A relevância clínica destes achados para as formulações orais é desconhecida.

O itraconazol mostrou efeito inotrópico negativo e itraconazol tem sido associado a relatos de insuficiência cardíaca congestiva. Insuficiência cardíaca foi mais frequentemente relatada nos relatos espontâneos para a dose diária total de 400 mg do que para doses diárias totais menores, sugerindo que o risco de insuficiência cardíaca pode aumentar com a dose diária total de itraconazol.

Este medicamento não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com história de insuficiência cardíaca congestiva a menos que os benefícios superem os riscos. A avaliação individual do risco/benefício deve considerar fatores como a gravidade da indicação, o esquema posológico (por exemplo: dose diária total) e fatores de risco individuais para insuficiência cardíaca congestiva. Estes fatores de risco incluem doença cardíaca, como isquemia e doença valvular; doença pulmonar significativa, como doença pulmonar obstrutiva crônica; e insuficiência renal e outros distúrbios edematosos. Tais pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas da

insuficiência cardíaca congestiva, devem ser tratados com cautela, e ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento; se sinais ou sintomas ocorrerem durante o tratamento, este medicamento deve ser descontinuado. Bloqueadores dos canais de cálcio podem ter efeito inotrópico negativo que pode ser aditivo ao do itraconazol. Adicionalmente, itraconazol pode inibir o metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar concomitantemente itraconazol e bloqueadores dos canais de cálcio, devido a maior risco de insuficiência cardíaca congestiva.

Potencial para interações

A coadministração de medicamentos específicos com itraconazol pode resultar em alterações da eficácia do itraconazol e/ou do medicamento coadministrado, efeitos com risco à vida e/ou morte súbita. Os medicamentos que são contraindicados, não recomendados ou que devem ser usados com cautela em combinação com o itraconazol estão descritos no item “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”.

Hipersensibilidade cruzada

Existem informações limitadas a respeito da hipersensibilidade cruzada entre o itraconazol e outros agentes antifúngicos azóis. Deve-se ter cuidado na prescrição deste medicamento a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes azóis.

Neuropatia

Se ocorrer neuropatia que possa ser atribuída ao itraconazol, o tratamento deverá ser descontinuado.

Perda da audição

Perda da audição transitória ou permanente foi relatada em pacientes recebendo tratamento com itraconazol. Muitos destes relatos incluem administração concomitante de quinidina, que é contraindicada (vide “**Contraindicações**” e “**Interações medicamentosas**”). Geralmente, a perda de audição se resolve com a interrupção do tratamento, mas pode persistir em alguns pacientes.

Resistência cruzada

Na candidíase sistêmica, se houver suspeita de cepas das espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol, não se pode assumir que elas sejam sensíveis ao itraconazol. Assim, recomenda-se um teste de sensibilidade antes de iniciar o tratamento com o itraconazol.

Intercambiabilidade

Não é recomendado que itraconazol cápsulas e itraconazol solução oral sejam intercambiados, porque a exposição ao medicamento é maior com a solução oral do que com a cápsula, mesmo quando a mesma dose do medicamento é administrada.

Efeitos hepáticos

Casos muito raros de hepatotoxicidade, incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal, ocorreram com o uso de itraconazol. A maioria destes casos envolveu pacientes com doença hepática preexistente, tratados para indicações sistêmicas, que apresentavam outras condições clínicas significantes e/ou estavam recebendo outros medicamentos hepatotóxicos. Alguns pacientes não apresentavam fatores de risco evidentes para doença hepática. Alguns destes casos foram observados durante o primeiro mês de tratamento, incluindo alguns na primeira semana. Monitoramento da função hepática deve ser considerado em pacientes recebendo itraconazol. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente aos seus médicos sinais e sintomas sugestivos de hepatite tais como anorexia, náusea, vômito, fadiga, dor abdominal ou urina escura. Nestes pacientes, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e testes de função hepática devem ser realizados.

Os dados disponíveis sobre o uso de itraconazol em pacientes com insuficiência hepática são limitados. Deve-se ter cautela quando o medicamento for administrado nesta população de pacientes. Recomenda-se que pacientes com insuficiência hepática sejam cuidadosamente monitorados quando estiverem recebendo itraconazol. Recomenda-se que a meia-vida de eliminação prolongada do itraconazol, observada em estudo clínico de dose oral única de itraconazol cápsulas em pacientes com cirrose, seja considerada para a tomada de decisão de iniciar o tratamento com outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4.

Em pacientes com níveis anormais ou elevados de enzimas hepáticas, com doença hepática ativa ou que apresentaram toxicidade hepática com outros medicamentos, o tratamento com itraconazol é fortemente desencorajado, exceto na presença de uma situação grave ou com risco à vida, onde o benefício esperado exceda o risco. Recomenda-se monitoramento da função hepática em pacientes com anormalidades pré-existent da função hepática ou naqueles que apresentaram toxicidade hepática com outros medicamentos (vide “**Propriedades farmacocinéticas –Populações especiais, Insuficiência hepática**”).

Acidez gástrica diminuída

A absorção do itraconazol é afetada quando a acidez gástrica está diminuída. Em pacientes com acidez gástrica diminuída, quer por doença (por exemplo, acloridria) ou por medicação concomitante (por exemplo, pacientes tomando medicamentos que reduzem a acidez gástrica), é recomendado administrar este medicamento com uma bebida ácida (como refrigerante não dietético à base de cola). A atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de itraconazol aumentada, se necessário. (vide “**Interações medicamentosas**” e “**Propriedades farmacocinéticas – Absorção**”).

Pacientes pediátricos

Dados clínicos sobre o uso de itraconazol em pacientes pediátricos são limitados. O uso deste medicamento em pacientes pediátricos não é recomendado, a menos que seja determinado que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Pacientes idosos

Os dados clínicos sobre o uso de itraconazol em pacientes idosos são limitados. O uso deste medicamento nestes pacientes só é recomendado se o potencial benefício superar os potenciais riscos. Em geral, recomenda-se que a seleção da dose para um paciente idoso seja levada em

consideração, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e da presença de doença concomitante ou outro tratamento medicamentoso.

Insuficiência renal

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal. A exposição ao itraconazol pode ser menor em alguns pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se cautela quando o itraconazol for administrado em pacientes desta população, e um ajuste da dose pode ser considerado.

Pacientes imunocomprometidos

Em pacientes imunocomprometidos (por exemplo, pacientes neutropênicos, com AIDS ou transplantados), a biodisponibilidade oral de itraconazol pode estar reduzida.

Pacientes com risco de vida imediato por infecção fúngica sistêmica

Devido às propriedades farmacocinéticas (vide “**Propriedades farmacocinéticas**”), este medicamento não é recomendado para iniciar o tratamento em pacientes que apresentarem risco de vida imediato por infecção fúngica sistêmica.

Pacientes com AIDS

Nos pacientes com AIDS que receberam recentemente tratamento para infecções fúngicas sistêmicas, tais como esporotricose, blastomicose, histoplasmose ou criptococose (meníngea e não meníngea) com risco de recaída, o médico deve avaliar a necessidade de um tratamento de manutenção.

Fibrose cística

Em pacientes com fibrose cística, variabilidade nos níveis terapêuticos de itraconazol foi observada com dose, no estado de equilíbrio, de itraconazol solução oral 2,5 mg/kg duas vezes ao dia. Concentrações no estado de equilíbrio > 250 ng/mL foram alcançadas em aproximadamente 50% dos pacientes maiores de 16 anos de idade, mas em nenhum paciente com menos de 16 anos de idade. Se um paciente não responde a este medicamento, deve-se considerar mudança para tratamento alternativo.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser usado durante a gravidez exceto nos casos de risco de vida quando o benefício potencial para a mãe superar os potenciais danos ao feto (vide “**Contraindicações**”).

Em estudos em animais, o itraconazol apresentou toxicidade reprodutiva.

Existem informações limitadas a respeito do uso de itraconazol durante a gravidez. Durante a experiência pós-comercialização foram relatados casos de anormalidades congênitas, incluindo tanto malformações esqueléticas, do trato genitourinário, cardiovascular e oftalmológica, como malformações cromossômicas e múltiplas. A relação causal com itraconazol não foi estabelecida. Dados epidemiológicos da exposição ao itraconazol durante o primeiro trimestre da gravidez (a maioria das pacientes recebendo tratamento de curto prazo para candidíase vulvovaginal) não demonstraram risco aumentado de malformação quando comparados aos indivíduos controles não expostos a teratógenos conhecidos. Tem sido demonstrado que itraconazol atravessa a placenta em ratos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mulheres férteis

Mulheres com potencial de engravidar utilizando este medicamento devem tomar precauções contraceptivas. Precauções contraceptivas adequadas devem ser mantidas até o próximo período menstrual após término do tratamento com este medicamento.

Lactação

Quantidades muito pequenas de itraconazol são excretadas no leite humano. Portanto, os benefícios esperados com o uso deste medicamento devem ser ponderados contra o risco potencial de se manter a lactação. Em caso de dúvida, a paciente não deverá amamentar.

Fertilidade

Vide “**Dados de segurança pré-clínicos**” para informações relevantes sobre fertilidade animal para itraconazol.

Efeito sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Ao dirigir veículos e operar máquinas, deve-se levar em consideração a possibilidade de ocorrência de reações adversas como tontura, transtornos visuais e perda da audição (vide “**Reações adversas**”), as quais podem ocorrer em alguns casos e devem ser levadas em consideração.

Medidas gerais de higiene devem ser observadas para controlar fontes de infecção e de reinfecção.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O itraconazol é um medicamento com elevado potencial de interação. Os vários tipos de interação e as recomendações gerais associadas estão descritas abaixo. Além disso, é fornecido exemplos de medicamentos que podem interagir com itraconazol, organizado por família de medicamentos para facilitar a consulta. Esta lista de exemplos não é abrangente e, por conseguinte, a bula de cada fármaco coadministrado com itraconazol deve ser consultada para obter-se informações relacionadas com a via de metabolismo, via de interação, riscos potenciais e ações específicas a tomar em relação à coadministração.

O itraconazol é metabolizado principalmente pela CYP3A4. Outras substâncias que compartilham desta via metabólica ou que modificam a atividade da CYP3A4 podem influenciar a farmacocinética do itraconazol. A coadministração de itraconazol com indutores moderados ou potentes da CYP3A4 pode diminuir a biodisponibilidade do itraconazol e hidróxi-itraconazol a ponto de reduzir a eficácia. A coadministração com inibidores moderados ou potentes da CYP3A4 pode aumentar a biodisponibilidade de itraconazol, podendo resultar em efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados do itraconazol. A absorção do itraconazol a partir da formulação cápsula é menor em indivíduos com acidez gástrica reduzida. Medicamentos que reduzem a acidez gástrica prejudicam a absorção de itraconazol a partir das cápsulas de itraconazol. Para contrabalançar este efeito, recomenda-se administrar as cápsulas de itraconazol com uma bebida ácida (tal como refrigerante não dietético à base de cola) após coadministração com medicamentos que reduzem a acidez gástrica (vide “**Advertências e precauções**”). O itraconazol e seu principal metabólito, hidróxi-itraconazol, são inibidores potentes da CYP3A4. O itraconazol é um inibidor dos transportadores de medicamentos glicoproteína-P e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). O itraconazol pode inibir o metabolismo de medicamentos metabolizados pela CYP3A4 e pode inibir o transporte de medicamentos pela glicoproteína-P e/ou pela BCRP, podendo resultar no aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos e/ou dos seus metabólitos ativos quando estes são administrados com itraconazol. As elevadas concentrações plasmáticas podem aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como os adversos destes medicamentos. Para alguns medicamentos, a coadministração com itraconazol pode resultar em concentrações plasmáticas diminuídas do medicamento ou de sua fração ativa, podendo resultar em eficácia reduzida do medicamento. Após interrupção do tratamento clínico com itraconazol, as concentrações plasmáticas diminuem abaixo do limite de detecção dentro de 7 a 14 dias, dependendo da dose e duração do tratamento. Em pacientes com cirrose hepática ou recebendo inibidores da CYP3A4, as concentrações plasmáticas diminuem mais lentamente. Isto é particularmente importante e deve ser levado em consideração quando se inicia a terapia com medicamentos cujo metabolismo seja afetado pelo itraconazol. As seguintes recomendações gerais se aplicam, a menos que indicado de forma diferente no texto.

Contraindicado: Em nenhuma circunstância o medicamento deve ser coadministrado com itraconazol. Isso se aplica a:

Substratos da CYP3A4 para os quais as concentrações plasmáticas aumentadas possam aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e/ou adversos em tal extensão a ponto de acarretar uma situação potencialmente grave (vide “**Contraindicações**”).

Não recomendado: Recomenda-se que o uso do medicamento seja evitado, a menos que os benefícios superem os riscos potencialmente maiores. Se a coadministração não puder ser evitada, recomenda-se monitoração clínica, e adaptação da dosagem de itraconazol e/ou do medicamento coadministrado conforme necessário. Quando apropriado, recomenda-se que as concentrações plasmáticas sejam medidas. Isso se aplica a:

- Indutores moderados ou potentes da CYP3A4: não recomendados a partir de 2 semanas antes e durante o tratamento com itraconazol;
- Substratos da CYP3A4/P-gp/BCRP para os quais as concentrações plasmáticas aumentadas ou diminuídas resultem em risco significativo: não recomendado durante e até 2 semanas após o tratamento com itraconazol.

Uso com cautela: Recomenda-se monitoração cuidadosa quando o medicamento é coadministrado com itraconazol. Após administração concomitante, recomenda-se que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados e que a dosagem de itraconazol e/ou do medicamento coadministrado seja adaptada quando necessário. Quando apropriado, recomenda-se que as concentrações plasmáticas sejam avaliadas. Isso se aplica a:

- Medicamentos que reduzem a acidez gástrica (somente para cápsulas de itraconazol);
- Inibidores moderados ou potentes da CYP3A4;
- Substratos da CYP3A4/P-gp/BCRP para os quais as concentrações plasmáticas aumentadas ou diminuídas resultem em risco clinicamente relevante.

Exemplos de medicamentos que interagem são descritos abaixo. Os medicamentos descritos são baseados em estudos de interação com medicamentos, relatos de casos ou interações potenciais com base no mecanismo de interação.

Classe terapêutica - Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais) -

Comentários clínicos (vide códigos acima para informações adicionais)

Alfabloqueadores: alfuzosina - alfuzosina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Silodosina - silodosina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Tansulosina - tansulosina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas à alfuzosina/silodosina/tansulosina. **Analgésicos:** alfentanila buprenorfina (IV e sublingual) oxycodona sufentanila - alfentanila AUC (↑↑^a ↑↑↑↑^a) buprenorfina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a oxycodona C_{máx} ↑, AUC ↑↑ sufentanila aumento da concentração (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar as reações adversas relacionadas ao analgésico, pode ser necessário redução da dose de alfentanila/buprenorfina/oxycodona/sufentanila.

Fentanila - fentanila IV AUC (↑↑)^a outras formulações de fentanila: aumento da concentração (extensão desconhecida)^{a,b}. Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas à fentanila. Levacetilmetadol (levometadil) - levacetilmetadol C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao levacetilmetadol, tais como prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* (TdP). Metadona - (R)-metadona C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à metadona, tais como depressão respiratória potencialmente fatal, prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* (TdP). **Antiarrítmicos:** digoxina - digoxina C_{máx} ↑, AUC ↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à digoxina, pode ser necessário redução da dose de digoxina^c. Disopirâmida - aumento da concentração de disopirâmida (↑↑)^{a,b}. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à disopirâmida, tais como arritmias graves, incluindo *Torsade de Pointes* (TdP).

Dofetilida - dofetilida C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dofetilida, tais como arritmias ventriculares graves, incluindo *Torsade de Pointes* (TdP). Dronedarona - dronedarona C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dronedarona, tais como prolongamento do intervalo QT e morte cardiovascular. Quinidina - quinidina C_{máx} ↑, AUC ↑↑. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dronedarona, tais como prolongamento do intervalo QT, *Torsade de Pointes* (TdP), hipotensão, confusão e delírio. **Antibacterianos:** bedaquilina - bedaquilina C_{máx} (↔), AUC (↑) durante 2 semanas de bedaquilina uma vez ao dia^a. Não recomendada coadministração por mais do que 2 semanas a qualquer momento durante uso de bedaquilina. Ciprofloxacino eritromicina - itraconazol C_{máx} ↑, AUC ↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao itraconazol, pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Claritromicina - aumento da concentração de claritromicina (extensão desconhecida)^{a,b} itraconazol C_{máx} ↑, AUC ↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao itraconazol e/ou claritromicina, pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou claritromicina. Delamanida - aumento da concentração de delamanida (extensão desconhecida)^{a,b}. Trimetrexato - aumento da concentração de trimetrexato (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à delamanida/trimetrexato, pode ser necessário redução da dose de delamanida ou do trimetrexato^c. Isoniazida - isoniazida: redução da concentração de itraconazol. Ifampicina - (↓↓↓)^{a,b}. Rifampicina: itraconazol AUC ↓↓↓. Não recomendado 2 semanas antes e durante o tratamento com itraconazol. A eficácia de itraconazol pode ser reduzida. Rifabutina - aumento da concentração de rifabutina (extensão desconhecida)^{a,b}. Itraconazol: C_{máx} ↓↓, AUC ↓↓. Não recomendado 2 semanas antes, durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. A eficácia de itraconazol pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas relacionadas à rifabutina^c. Telitromicina - Em indivíduos saudáveis: telitromicina C_{máx} ↑, AUC ↑ Em insuficiência renal grave: telitromicina AUC (↑↑)^a Em insuficiência hepática grave: aumento da concentração de telitromicina (extensão desconhecida)^a. Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à telitromicina, tais como hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* (TdP). Uso com cautela em outros pacientes: monitorar reações adversas à telitromicina, pode ser necessário redução da dose de telitromicina. **Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários:** apixabana - apixabana C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Rivaroxabana - rivaroxabana C_{máx} (↑), AUC (↑ a ↑↑)^a. Vorapaxar - vorapaxar C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas à apixabana/rivaroxabana/vorapaxar. Cumarínicos (exemplo, varfarina) - cumarínicos (exemplo, varfarina) aumento da concentração (extensão desconhecida)^{a,b}. Cilostazol - cilostazol C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Adversas relacionadas a cumarínicos/cilostazol, pode ser necessário redução da dose de cumarínicos/cilostazol^c. Dabigatрана - dabigatрана C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à dabigatрана, pode ser necessário redução da dose de dabigatрана^c. Ticagrelor - ticagrelor C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao ticagrelor, tal como sangramento. Carbamazepina - (↑)^{a,b} concentração da carbamazepina (↓↓)^{a,b} concentração de itraconazol. Não recomendado 2 semanas antes, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas^c relacionadas à carbamazepina. Fenobarbital - fenobarbital: (↓↓↓)^{a,b} concentração de itraconazol. Fenitoína - fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓. Não recomendado 2 semanas antes, durante o tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida. **Antidiabéticos:** repaglinida - repaglinida C_{máx} ↑, AUC ↑. Saxagliptina - saxagliptina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à repaglinida/saxagliptina, pode ser necessário redução da dose de repaglinida/saxagliptina^c. **Anti-helmínticos, antifúngicos e antiprotzoários:** arteméter - arteméter C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Lumefantrina - lumefantrina C_{máx} (↑), AUC (↑). Quinina - quinina C_{máx} ↔, AUC. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à arteméter/lumefantrina/quinina^c. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas. Halofantrina - aumento da concentração de halofantrina (extensão desconhecida)^{a,b}. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à halofantrina, tais como prolongamento do intervalo QT e arritmias fatais. Isavuconazol - isavuconazol C_{máx} (↔), AUC (↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao isavuconazol, tais como reações adversas hepáticas e toxicidade embriofetal. Praziquantel - praziquantel C_{máx} (↑↑), AUC (↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao praziquantel, pode ser necessário redução da dose de praziquantel^c. **Anti-histamínicos:** astemizol - astemizol C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao astemizol, tais como prolongamento do intervalo QT, *Torsade de Pointes* (TdP) e outras arritmias ventriculares. Bilastina - bilastina C_{máx} (↑↑), AUC (↑)^a. Ebastina - ebastina C_{máx} ↑↑, AUC ↑↑↑. Rupatadina - aumento da concentração de rupatadina (↑↑↑)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à bilastina/ebastina/rupatadina^c. Mizolastina - mizolastina C_{máx} (↑), AUC (↑). Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à mizolastina, tal como prolongamento do intervalo QT. Terfenadina - aumento da concentração de terfenadina (extensão desconhecida)^b. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à terfenadina, tais como prolongamento do intervalo QT, *Torsade de Pointes* (TdP) e outras arritmias ventriculares. Medicamentos para enxaqueca. Eletriptana - eletriptana C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas à eletriptana, pode ser necessário redução da dose de eletriptana. Alcaloides do Ergot (tais como diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina) - aumento da concentração dos alcaloides do Ergot (extensão desconhecida)^{a,b}. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas aos alcaloides do Ergot, tal como ergotismo. **Antineoplásicos:** bortezomibe - bortezomibe AUC (↑)^a. Brentuximabe vedotina - brentuximabe vedotina AUC (↑)^a. Bussulfano - bussulfano C_{máx} ↑, AUC ↑. Erlotinibe - erlotinibe C_{máx} (↑↑), AUC (↑)^a. Gefitinibe - gefitinibe C_{máx} ↑, AUC ↑. Imatinibe - imatinibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Ixabepilona - ixabepilona C_{máx} (↔), AUC (↑)^a. Nintedanibe - nintedanibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Panobinostat - panobinostat C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Ponatinibe - ponatinibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Ruxolitinibe -

ruxolitinibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Sonidegibe - sonidegibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑). Vandetanibe - vandetanibe C_{máx} (↔), AUC. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas a medicamentos antineoplásicos, pode ser necessário redução da dose dos medicamentos antineoplásicos.

Idelalisibe - idelalisibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Aumento da concentração sérica de itraconazol (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao itraconazol e/ou idelalisibe, pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou idelalisibe.

Axitinibe - axitinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Bosutinibe - bosutinibe C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Cabazitaxel - cabazitaxel C_{máx} (↔), AUC (↔)^a. Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas a medicamentos antineoplásicos.

Cabozantinibe - cabozantinibe C_{máx} (↔), AUC (↑)^a. Ceritinibe - ceritinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Cobimetinibe - cobimetinibe C_{máx} ↑↑, AUC ↑↑↑. Crizotinibe - crizotinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Dabrafenibe - dabrafenibe AUC (↑)^a. Dasatinibe - dasatinibe C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Docetaxel - docetaxel AUC (↔^a ↑↑)^a. Ibrutinibe - ibrutinibe C_{máx} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Lapatinibe - lapatinibe C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Nilotinibe - nilotinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Olaparibe - olaparibe C_{máx} ↑, AUC ↑↑. Pazopanibe - pazopanibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Sunitinibe - sunitinibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Trabectedina - trabectedina C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Trastuzumabe entansina - aumento da concentração de trastuzumabe entansina (extensão desconhecida)^{a,b}. Para cabazitaxel, apesar de alteração de parâmetros farmacocinéticos não ter atingido significância estatística em estudo de interação com dose reduzida do medicamento com cetoconazol, observou-se elevada variabilidade nos resultados. Para ibrutinibe, consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.

Alcaloides de vinca - aumento da concentração dos alcaloides de vinca (extensão desconhecida)^{a,b}.

Regorafenibe - regorafenibe AUC (↓↓ por estimativa de fração ativa). Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. A eficácia de regorafenibe pode ser reduzida.

Irinotecano - aumento da concentração do irinotecano e seus metabólitos ativos (extensão desconhecida)^{a,b}. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao irinotecano, tais como mielossupressão, com risco potencial de vida, e diarreia.

Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos: alprazolam - alprazolam C_{máx} ↔, AUC ↑↑. Aripiprazol - aripiprazol C_{máx} ↑, AUC ↑. Brotizolam - brotizolam C_{máx} ↔, AUC ↑↑. Buspirona - buspirona C_{máx} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑. Haloperidol - haloperidol C_{máx} ↑, AUC. Midazolam (IV) - midazolam (IV) aumento da concentração ↑↑^b. Perospirona - perospirona C_{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑.

Quetiapina - quetiapina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Ramelteona - ramelteona C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Risperidona - risperidona aumento da concentração ↑^b. Suvorexanto - suvorexanto C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Zopiclona - zopiclona C_{máx} ↑, AUC ↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas aos antipsicóticos, ansiolíticos ou hipnóticos^c pode ser necessário redução da dose destes medicamentos.

Lurasidona - lurasidona C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lurasidona, tais como hipotensão, colapso circulatório, sintomas extrapiramidais graves, convulsões.

Midazolam (oral) - midazolam (oral) C_{máx} ↑^a ↑↑, AUC ↑↑^a ↑↑↑↑. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao midazolam, tais como depressão respiratória, parada cardíaca, sedação prolongada e coma.

Pimozida - pimozida C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à pimozida, tais como arritmias cardíacas, possivelmente associadas ao prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* (TdP).

Sertindol - aumento da concentração de sertindol (extensão desconhecida)^{a,b}. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao sertindol, tais como prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* (TdP).

Triazolam - triazolam C_{máx} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao triazolam, tais como convulsões, depressão respiratória, angioedema, apneia e coma.

Antivirais: asunaprevir (potencializador) - asunaprevir C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) - aumento da concentração de tenofovir (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, contudo, consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.

Boceprevir - boceprevir C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a aumento da concentração de itraconazol (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao itraconazol e/ou boceprevir, pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.

Cobicistate - aumento da concentração de cobicistate (extensão desconhecida)^{a,b} aumento da concentração de itraconazol (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao itraconazol, pode ser necessário redução da dose de itraconazol.

Daclatasvir - daclatasvir C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Vaniprevir - vaniprevir C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao daclatasvir/vaniprevir, pode ser necessário redução da dose de daclatasvir/vaniprevir.

Darunavir (potencializado) - darunavir potencializado com ritonavir: itraconazol C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Fosamprenavir (potencializado com ritonavir) - fosamprenavir potencializado com ritonavir: itraconazol C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Telaprevir - telaprevir: itraconazol C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas, pode ser necessário redução da dose de itraconazol.

Elvitegravir (potencializado) - elvitegravir C_{máx} (↑), AUC (↑)^a aumento da concentração de itraconazol (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao itraconazol e/ou elvitegravir (potencializado com ritonavir). Pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para elvitegravir.

Efavirenz - efavirenz: itraconazol C_{máx} ↓, AUC ↓. Nevirapina - nevirapina: itraconazol C_{máx} ↓, AUC ↓↓. Não recomendado nas 2 semanas antes e durante o tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida.

Indinavir - ↑^b concentração de itraconazol indinavir C_{máx} ↔, AUC ↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao itraconazol e/ou indinavir. Pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou indinavir.

Maraviroque - maraviroque C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c. Pode ser necessário redução da dose de maraviroque.

Ritonavir - itraconazol C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a ritonavir C_{máx} (↔), AUC (↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar as reações adversas^c ao itraconazol e/ou ritonavir. Pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para ritonavir.

Saquinavir - saquinavir (não potencializado) C_{máx} ↑↑, AUC ↑↑↑ itraconazol (com saquinavir potencializado) C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c ao itraconazol e/ou saquinavir. Pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para saquinavir.

Simeprevir - simeprevir C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol.

Betabloqueadores: nadolol - nadolol C_{máx} ↑↑, AUC ↑↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c ao nadolol. Pode ser

necessário redução da dose de nadolol. **Bloqueadores dos canais de cálcio:** bepridil - aumento da concentração de bepridil (extensão desconhecida)^{a,b}. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao bepridil, tais como novas arritmias, taquicardia ventricular do tipo *Torsade de Pointes* (TdP). Diltiazem - aumento da concentração de diltiazem & itraconazol (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao itraconazol e/ou diltiazem, pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou diltiazem. Felodipino - felodipino C_{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑. Lercanidipino - lercanidipino AUC (↑↑↑)^a. Nisoldipino - nisoldipino C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à diidropiridina, tais como hipotensão e edema periférico. Outras diidropiridinas - aumento da concentração da diidropiridina (extensão desconhecida)^{a,b}. Verapamil - aumento da concentração de verapamil (extensão desconhecida)^{a,b}. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c à diidropiridina e/ou verapamil, pode ser necessário redução da dose da diidropiridina e/ou verapamil. **Medicamentos cardiovasculares, Diversos:** alisquireno - alisquireno C_{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑. Riociguato - riociguato C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Sildenafil (hipertensão pulmonar) - tadalafil (hipertensão pulmonar) - aumento da concentração de sildenafil/tadalafil (extensão desconhecida, mas o efeito pode ser maior do que o relatado com medicamentos urológicos)^{a,b}. Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. Risco aumentado de reações adversas relatadas para medicamentos cardiovasculares. Bosentana - bosentana C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Guanfacina - guanfacina C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c à bosentana e/ou guanfacina, pode ser necessário redução da dose de bosentana e/ou guanfacina. Ivabradina - ivabradina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à ivabradina, tais como fibrilação atrial, bradicardia, parada sinusal e bloqueio cardíaco. Ranolazina - ranolazina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à ranolazina, tais como prolongamento do intervalo QT e insuficiência renal. **Contraceptivos:** dienogeste - dienogeste C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Ulipristal - ulipristal C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c a contraceptivos. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para dienogeste/ulipristal. **Diuréticos:** eplerenona - eplerenona C_{máx} (↑), AUC (↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à eplerenona, tais como hipercalcemia e hipotensão. **Medicamentos gastrintestinais:** aprepitanto - aprepitanto AUC (↑↑↑)^a. Loperamida - loperamida C_{máx} ↑↑, AUC ↑↑. Netupitanto - netupitanto C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c ao aprepitanto/loperamida/netupitanto. Pode ser necessário redução da dose de aprepitanto/loperamida. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para netupitanto. Cisaprida - aumento da concentração de cisaprida (extensão desconhecida)^{a,b}. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à cisaprida, tais como eventos cardiovasculares graves incluindo prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares graves e *Torsade de Pointes* (TdP). Domperidona - domperidona C_{máx} ↑↑, AUC ↑↑. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à domperidona, tais como arritmias ventriculares graves e morte cardíaca repentina. Medicamentos que reduzem a acidez gástrica - itraconazol: C_{máx} ↓↓, AUC ↓↓. Utilizar com cautela: Medicamentos que reduzem a acidez gástrica: por ex, medicamentos neutralizadores de ácido, como hidróxido de alumínio ou supressores de secreção ácida, como antagonistas do receptor H2 e inibidores da bomba de próton. Quando tratamento concomitante com medicamentos neutralizadores de ácidos (ex: hidróxido de alumínio) estes devem ser administrados pelo menos 2 horas antes ou 2 horas após ingestão de Itraconazol cápsulas (vide “**Advertências e precauções**”). Naloxegol - naloxegol C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao naloxegol, tais como sintomas de abstinência a opioides. *Saccharomyces boulardii* - *Saccharomyces boulardii* diminuição da colonização (extensão desconhecida). Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. A eficácia de *Saccharomyces boulardii* pode ser reduzida. **Imunossupressores:** budesonida - budesonida (inalação) C_{máx} ↑, AUC ↑↑ budesonida (outras formas) aumento da concentração (extensão desconhecida)^{a,b}. Ciclesonida - ciclesonida (inalação) C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Ciclosporina - ciclosporina (IV) aumento da concentração ↔ ^a ↑^b ciclosporina (outras formas) aumento da concentração (extensão desconhecida)^{a,b}. Dexametasona - dexametasona C_{máx} ↔ (IV) ↑ (oral), AUC ↑↑ (IV, oral). Fluticasona - fluticasona (inalação) aumento da concentração ↑^b Fluticasona (nasal) aumento da concentração (↑)^{a,b}. Metilprednisolona - metilprednisolona (oral) C_{máx} ↑^a ↑↑, AUC ↑↑ metilprednisolona (IV) AUC ↑↑. Tacrolimo - tacrolimo (IV) aumento da concentração ↑^b tacrolimo (oral) C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑). Tensirolimo - tensirolimo (IV) C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c a imunossupressores. Pode ser necessário redução da dose de imunossupressores. Everolimo - everolimo C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Sirolimo (rapamicina) - sirolimo C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol^c. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao everolimo/sirolimo. **Medicamentos reguladores de lipídeos:** atorvastatina - atorvastatina C_{máx} ↔ ^a ↑↑, AUC ↑^a ↑↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c à atorvastatina. Pode ser necessário redução da dose de atorvastatina. Lomitapida - lomitapida C_{máx} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lomitapida, tais como hepatotoxicidade e reações gastrintestinais graves. Lovastatina - lovastatina C_{máx} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑. Sinvastatina - sinvastatina C_{máx} ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lovastatina/sinvastatina, tais como miopatia, rabdomiólise e alterações nas enzimas hepáticas. **Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais:** meloxicam - meloxicam C_{máx} ↓↓, AUC ↓. Utilizar com cautela, monitorar redução de eficácia do meloxicam, poderá ser necessário adaptação da dose do meloxicam. **Medicamentos respiratórios:** salmeterol - salmeterol C_{máx} (↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas ao salmeterol. **ISRS, antidepressivos e tricíclicos e relacionados:** reboxetina - reboxetina C_{máx} (↔), AUC (↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações. Venlafaxina - venlafaxina C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Adversas^c à reboxetina/venlafaxina. Pode ser necessário redução da dose de reboxetina/venlafaxina. **Medicamentos urológicos:** avanafil - avanafil C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à

avanafila, tais como priapismo, problemas visuais e perda repentina da audição. Dapoxetina - dapoxetina C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dapoxetina, tais como hipotensão ortostática e efeitos oculares. Darifenacina - darifenacina C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑^a ↑↑↑↑)^a. Vardenafila - vardenafila C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a. Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas à darifenacina/vardenafila. Dutasterida - aumento da concentração da dutasterida (extensão desconhecida)^{a,b}. Imidafenacina - imidafenacina C_{máx} ↑, AUC ↑. Oxibutinina - aumento da concentração da oxibutinina ↑^b. Sildenafil (disfunção erétil) - sildenafil C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑^a ↑↑↑↑)^a. Tadalafila (disfunção erétil e hiperplasia benigna prostática) tolterodina - tolterodina C_{máx} (↑ a ↑↑), AUC (↑↑)^a em metabolizadores fracos da CYP2D6. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c aos medicamentos urológicos. Pode ser necessário redução da dose de medicamentos urológicos; consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para dutasterida. (Para sildenafil e tadalafila, vide também '**Medicamentos cardiovasculares**', '**Medicamentos diversos e outras substâncias**'). Udenafila - udenafila C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Fesoterodina - fesoterodina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática moderada a grave, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à fesoterodina, tal como efeitos anticolinérgicos graves. Utilizar com cautela em outros pacientes, monitorar reações adversas^c à fesoterodina, pode ser necessário redução da dose de fesoterodina. Solifenacina - solifenacina C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave ou insuficiência hepática moderada a grave, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à solifenacina, tais como efeitos anticolinérgicos e prolongamento do intervalo QT. Utilizar com cautela em outros pacientes, monitorar reações adversas^c à solifenacina, pode ser necessário redução da dose de solifenacina. **Medicamentos diversos e outras substâncias:** alitretinoína (oral) - alitretinoína C_{máx} (↑), AUC (↑)^a. Cabergolina - cabergolina C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Canabinoide - aumento da concentração do canabinoide (extensão desconhecida, mas provável) (↑↑)^a. Cinacalcete - cinacalcete C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas à alitretinoína / cabergolina / canabinoide / cinacalcete, pode ser necessário redução da dose^c de alitretinoína / cabergolina / canabinoide / cinacalcete. Colchicina - colchicina C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a. Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à colchicina, como diminuição do débito cardíaco, arritmias cardíacas, dificuldades respiratórias e depressão da medula óssea. Não recomendado em outros pacientes durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas à colchicina. Eliglustate - EMs da CYP2D6: eliglustate C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a. Maiores aumentos são esperados em IMs/PMs da CYP2D6 e após coadministração com um inibidor da CYP2D6. Contraindicado em EMs da CYP2D6 que tomam um inibidor forte ou moderado da CYP2D6 / IMs e PMs da CYP2D6, durante e 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionados ao eliglustate, como prolongamento do intervalo PR, QTc e/ou QRS e arritmias cardíacas. Utilizar com cautela em metabolizadores extensivos da CYP2D6, monitorar reações adversas^c ao eliglustate, pode ser necessário redução da dose do eliglustate. Alcaloides do Ergot - aumento da concentração dos alcaloides do Ergot (extensão desconhecida)^a. Contraindicado durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas aos alcaloides do Ergot, como ergotismo. (vide também '**Medicamentos para enxaqueca**'). Ivacaftor - ivacaftor C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c ao ivacaftor, pode ser necessário redução da dose de ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor - ivacaftor C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑) lumacaftor C_{máx} (↔), AUC (↔ diminuição da concentração do itraconazol, extensão desconhecida, mas provável ↓↓↓. Não recomendado nas 2 semanas anteriores, durante e 2 semanas após tratamento com itraconazol. A eficácia de itraconazol pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas^c relacionadas ao ivacaftor/lumacaftor.

Antagonistas do receptor de vasopressina. conivaptana - conivaptana C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Tolvaptana - tolvaptana C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑)^a. Não recomendado durante e 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas à conivaptana/tolvaptana. Mozavaptana - mozavaptana C_{máx} ↑, AUC ↑↑. Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c à mozavaptana, pode ser necessário redução da dose de mozavaptana. EMs: metabolizadores extensivos; IMs: metabolizadores intermediários, PMs: metabolizadores fracos; TdP: *Torsade de Pointes*.

Observação:

Aumento médio:

↑: <100% (i.e. < 2 vezes)
 ↑↑: 100-400% (i.e. ≥ 2 vezes a <5 vezes)
 ↑↑↑: 400-900% (i.e. ≥ 5 vezes e < 10 vezes)
 ↑↑↑↑: ≥ 10 vezes

Diminuição média:

↓: < 40%
 ↓↓: 40-80%
 ↓↓↓: > 80%

Sem efeito:

↔

Para o efeito (coluna do meio), é indicado o nome do medicamento original, mesmo quando o efeito estiver relacionado à fração ativa ou ao metabólito ativo de um medicamento.

^a Para os medicamentos com setas entre colchetes, a avaliação baseou-se no mecanismo de interação e na informação clínica de interação do medicamento com cetoconazol, outros inibidores potentes da CYP3A4 e/ou inibidores da glicoproteína-P ou BCRP, em técnicas de modelagem, relatos de casos e/ou dados in vitro. Para os demais medicamentos, a avaliação baseou-se na informação clínica de interação do medicamento com

itraconazol. ^b Os parâmetros farmacocinéticos não estavam disponíveis.

^c Consulte a bula correspondente para informações sobre eventos adversos relacionados ao medicamento.

População pediátrica

Os estudos de interação foram conduzidos apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento apresenta-se na forma de uma cápsula gelatinosa dura, azul e rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado por via oral.

Para se obter um grau máximo de absorção, este medicamento deve ser administrado imediatamente após uma refeição. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras.

Veja posologia a seguir:

Indicação ginecológica

Indicação:

Candidíase vulvovaginal

Dose: 200 mg duas vezes ao dia ou 200 mg uma vez ao dia. Duração do tratamento: 1 dia ou 3 dias

Indicações dermatológicas/ mucosas/ oftalmológicas		
INDICAÇÃO	DOSE	DURAÇÃO
Dermatomicose	200 mg uma vez ao dia ou 100 mg uma vez ao dia	7 dias ou 15 dias
Regiões altamente queratinizadas, como palma das mãos e planta dos pés	200 mg duas vezes ao dia ou 100 mg uma vez ao dia	7 dias ou 30 dias
Pitíriase versicolor	200 mg uma vez ao dia	7 dias
Candidíase oral	100 mg uma vez ao dia	15 dias
Em alguns pacientes imunodeprimidos, por exemplo com neutropenia, portadores do vírus HIV ou transplantados, a biodisponibilidade oral do itraconazol pode estar diminuída. Portanto, pode ser necessário dobrar as doses.		
Ceratite micótica	200 mg uma vez ao dia	21 dias – A duração do tratamento deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica.

Onicomicose causadas por dermatófitos e/ou leveduras

Onicomicose – **Pulsoterapia** - Dose e duração do tratamento

A pulsoterapia consiste na administração de 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia durante 7 dias. Recomendam-se dois pulsos para infecções das unhas das mãos e três pulsos para infecções das unhas dos pés. Tratamentos em pulso são sempre separados por intervalos de 3 semanas sem medicamento. A resposta clínica se tornará evidente à medida que a unha crescer após a descontinuação do tratamento.

Local afetado	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Unhas do pé com ou sem envolvimento das unhas da mão		Pulso 1	Semanas livres de itraconazol		Pulso 2		Semanas livres de itraconazol		Pulso 3
Unhas da mão apenas		Pulso 1			Semanas livres de itraconazol			Pulso 2	
Oncomicosose			Dose			Duração do tratamento			
Tratamento contínuo									
Unhas do pé com ou sem envolvimento das unhas da mão			200 mg uma vez ao dia			3 meses			

A eliminação do itraconazol do tecido cutâneo e ungueal é mais lenta que a do plasma. Assim, a resposta clínica e micológica ideal é alcançada 2 a 4 semanas após descontinuação do tratamento das infecções cutâneas e 6 a 9 meses após descontinuação das infecções das unhas.

Micoses sistêmicas

INDICAÇÃO:

Aspergilose

Dose: 200 mg uma vez ao dia. Duração média: 2 - 5 meses

Candidíase

Dose: 100 - 200 mg uma vez ao dia. Duração média: 3 semanas - 7 meses

Observações: Aumentar a dose para 200 mg duas vezes ao dia em caso de doença invasiva ou disseminada.

Criptococose não meníngea

Dose: 200 mg uma vez ao dia. Duração média: 2 meses - 1 ano

Meningite criptocócica

Dose: 200 mg uma vez ao dia. Duração média: 2 meses - 1 ano.

Observações: terapia de manutenção: vide “**Advertências e precauções**”.

Histoplasmose

Dose: 200 mg uma vez ao dia - 200 mg duas vezes ao dia. Duração média: 8 meses.

Blastomicose

Dose: 100 mg uma vez ao dia - 200 mg duas vezes ao dia. Duração média: 6 meses.

Esporotricose - Linfocutânea e cutânea

Dose: 100 mg uma vez ao dia. Duração média: 3 meses

Paracoccidioidomicose

Dose: 100 mg uma vez ao dia. Duração média: 6 meses

Observações: Dados de eficácia de itraconazol cápsulas nesta dose para tratamento de paracoccidioidomicose em pacientes com AIDS não estão disponíveis.

Cromomicose

Dose: 100 - 200 mg uma vez ao dia. Duração média: 6 meses.

A duração do tratamento deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica.

Populações especiais

Uso pediátrico

Dados clínicos sobre o uso de itraconazol em pacientes pediátricos são limitados. O uso deste medicamento em pacientes pediátricos não é recomendado, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais (vide “**Advertências e precauções**”).

Uso em idosos

Os dados clínicos sobre o uso de itraconazol em pacientes idosos são limitados. O uso deste medicamento nestes pacientes só é recomendado se o potencial benefício superar os potenciais riscos. Em geral, recomenda-se que ao selecionar a dose para um paciente idoso seja levada em consideração a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, a presença de doenças concomitantes ou outro tratamento medicamentoso (vide “**Advertências e precauções**”).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

São limitados os dados disponíveis sobre o uso de itraconazol oral em pacientes com insuficiência hepática. Este medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes desta população (vide “**Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais, Insuficiência hepática**”).

Uso em pacientes com insuficiência renal

São limitados os dados disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal. A exposição ao itraconazol pode ser menor em alguns pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se cautela quando este medicamento for administrado em pacientes nesta população e o ajuste de dose pode ser necessário.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Neste item são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso do itraconazol, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Relação causal com itraconazol não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança do itraconazol cápsulas foi avaliada em 8.499 pacientes que participaram de 107 estudos clínicos abertos e duplo-cegos. Dos 8.499 pacientes tratados com itraconazol, 2.104 pacientes foram tratados durante os estudos duplo-cegos. Todos os 8.499 pacientes receberam pelo menos uma dose de itraconazol para o tratamento de dermatomicoses ou onicomomicoses e forneceram dados de segurança. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol nestes estudos clínicos são mostradas a seguir:

Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol em 107 estudos clínicos

Classe de sistema/órgão: reação adversa: % (N=8.499). **Distúrbios do sistema nervoso:** cefaleia: 1,6. **Distúrbios gastrintestinais:** náusea/dor abdominal: 1,6/1,3. Reações adversas que ocorreram em $< 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol nestes estudos clínicos estão listadas a seguir:

Reações adversas relatadas por $< 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol em 107 estudos clínicos

Classe de sistema/órgão: reação adversa. **Infecções e infestações:** rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior. **Distúrbios do sistema linfático e do sangue:** leucopenia. **Distúrbios do sistema imunológico:** hipersensibilidade. **Distúrbios do sistema nervoso:** disgeusia, hipoestesia, parestesia. **Distúrbios do ouvido e do labirinto:** tinido. **Distúrbios gastrintestinais:** constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, vômito. **Distúrbios hepatobiliares:** função hepática anormal, hiperbilirrubinemia. **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** prurido, erupção cutânea, urticária. **Distúrbios renais e urinários:** polaciúria. **Distúrbios das mamas e do sistema reprodutivo:** disfunção erétil, distúrbio da menstruação. **Distúrbios gerais e condições no local de administração:** edema.

Pacientes pediátricos

A segurança de itraconazol cápsulas foi avaliada em 165 pacientes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos que participaram em 14 estudos clínicos (4 estudos duplo-cegos controlados por placebo, 9 estudos abertos e 1 estudo com uma fase aberta seguida de uma fase duplo-cega). Estes pacientes receberam pelo menos uma dose de itraconazol cápsulas para tratamento de infecções fúngicas e forneceram dados de segurança. Com base nos dados de segurança agrupados destes estudos clínicos, as reações adversas mais comuns relatadas em pacientes pediátricos foram: dor de cabeça (3,0%), vômito (3,0%), dor abdominal (2,4%), diarreia (2,4%), função hepática anormal (1,2%), hipotensão (1,2%), náusea (1,2%) e urticária (1,2%). Em geral, a natureza das reações adversas em pacientes pediátricos é semelhante às observadas em indivíduos adultos, mas a incidência é maior nos pacientes pediátricos.

Experiência pós-comercialização

Em adição às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas anteriormente, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização. As frequências são fornecidas utilizando a seguinte convenção:

Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito rara ($< 1/10000$), incluindo relatos isolados.

As reações adversas são apresentadas pela categoria de frequência baseada em taxas de relatos espontâneos seguem apresentadas a seguir:

Reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com itraconazol por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos

Distúrbios do sistema imunológico: muito rara. Doença do soro, edema angioneurótico, reação anafilática. **Distúrbios nutricionais e do metabolismo:** muito rara. Hipertrigliceridemia. **Distúrbios do sistema nervoso:** muito rara. Tremor. **Distúrbios oftalmológicos:** muito rara. Distúrbios visuais (incluindo diplopia e visão turva). **Distúrbios do ouvido e do labirinto:** muito rara. Perda transitória ou permanente da audição. **Distúrbios cardíacos:** muito rara. Insuficiência cardíaca congestiva. **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** muito rara. Dispneia. **Distúrbios gastrintestinais:** muito rara. Pancreatite. **Distúrbios hepatobiliares:** muito rara. Hepatotoxicidade grave (incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal). **Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo:** muito rara. Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclástica, alopecia, fotossensibilidade. **Exames laboratoriais:** muito rara. Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: em geral, os eventos adversos relatados com superdose foram consistentes com aqueles relatados com o uso do itraconazol (vide **Reações adversas**)

Tratamento: no caso de superdose, devem ser adotadas medidas de suporte. Se considerado apropriado, pode ser dado carvão ativado. O itraconazol não pode ser removido por hemodiálise. Não há antídoto específico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0170

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA NO COMÉRCIO



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 4, 10, 15, 40, 80, 100, 120, 150, 160, 200, 240, 320, 400 ou 600 cápsulas.
15/09/2015	0819592/15-7	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 4, 10, 15, 40, 80, 100, 120, 150, 160, 200, 240, 320, 400 ou 600 cápsulas.
19/12/2014	1142070/14-7	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 4, 10, 15, 40, 80, 100, 120, 150, 160, 200, 240, 320, 400 ou 600 cápsulas.