

ITRALEX®
(itraconazol)

EMS S/A

cápsula gelatinosa dura

100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Itralex®

itraconazol

APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa dura de 100 mg . Embalagens contendo 4, 10 ou 15 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa dura de **Itralex®** contém:

itraconazol 100 mg

excipiente q.s.p* 1 cáp

* macrogol, sacarose, hipromelose, propilparabeno, povidona, polímero catiônico ácido metacrilico, metilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Itralex® 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 2 *Tinea pedis* / *mannum*) observou-se que ambos foram efetivos com resposta = 80% em todos os grupos tratados, sendo que os pacientes recebendo 100 mg diários manifestaram sinais de melhora mais rápido.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 com falhas de tratamentos antifúngicos prévios, doença grave, baixas concentrações séricas de itraconazol ou resistência do microrganismo.¹

Aspergilose

Aspergilose invasiva é mais frequentemente observada em pacientes imunocomprometidos e está associada com 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 uma 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 um 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, os quais foram 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 o tratamento da pitíriase versicolor.³ Em um estudo multicêntrico aberto, não comparativo, foram analisados 333 pacientes que receberam duas cápsulas de 100 mg de itraconazol, por 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

Um estudo multicêntrico, simples-cego, randomizado com um grupo paralelo 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 durante 1 dia, comparativo oral ou comparativo tópico. Obteve-se cura micológica em 96% das pacientes pertencentes ao 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 e ao acaso. A dose de itraconazol foi 200 mg, duas vezes ao dia, por um dia. No 28º dia, os resultados mostraram que 70% das mulheres no grupo com 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

Foi estudada 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 onicomicoses nas unhas das mãos e 80,3% em 127 pacientes com onicomicoses 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 a 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 para os 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

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. Kocuturk 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 Pitiríase 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

Propriedades Farmacodinâmicas

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 um 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 os seguintes: 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 os fungos filamentosos.

Os 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. Os 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 que variam geralmente entre $\leq$ mcg/mL. Estes incluem:

Candida spp. (incluindo *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, e *Candida dubliniensis*), *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, incluindo *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe*, *Sporothrix schenckii* e *Trichosporon spp.* O itraconazol também apresentou atividade in vitro contra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporium 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 que não são 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, é o resultado de diversas mutações genéticas. Os mecanismos que foram descritos são superexpressão de ERG11, que codifica a enzima alvo 14alfa-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 os 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 resistentes ao itraconazol de *Aspergillus fumigatus*.

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 a descontinuação do tratamento das infecções cutâneas e 6 a 9 semanas após a descontinuação das infecções das unhas.

Propriedades Farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

Os picos de concentração plasmática do itraconazol são atingidos 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 $C_{m\acute{a}x}$ de 0,5 mcg/mL, 1,1 mcg/mL e 2,0 mcg/mL que correspondem à 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 a dose única e aumenta para 34 a 42 horas com a administração repetida. Uma vez 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 a administração intravenosa, a depuração plasmática total média é de 278 mL/min. A depuração do itraconazol diminui em doses maiores devido ao mecanismo de saturação do seu metabolismo hepático.

Absorção

O itraconazol é rapidamente absorvido após a administração oral. Picos de concentração plasmática do fármaco inalterado são obtidos 2 a 5 horas após a administração de uma dose oral da cápsula. A biodisponibilidade oral absoluta observada 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 está reduzida em indivíduos com acidez gástrica reduzida, tais como aqueles que estão tomando medicamentos conhecidos como supressores da secreção do ácido gástrico (por exemplo, antagonistas de receptor H_2 , inibidores da bomba de prótons) ou indivíduos com acloridria causada por certas doenças. Nestes indivíduos, a absorção de itraconazol sob condições de jejum é aumentada quando **Itralex®** é administrado com uma bebida ácida (como refrigerantes não-dietéticos a base de cola). Quando as cápsulas de **Itralex®** são administradas em dose única de 200 mg em jejum, com refrigerante não-dietético a base de cola, após o pré-tratamento com ranitidina, um antagonista de receptor H_2 ; a absorção de itraconazol foi comparável àquela observada quando **Itralex®** cápsulas foi administrado isoladamente.

A exposição ao itraconazol é menor com a formulação em cápsula em comparação à solução oral, quando a mesma dose do medicamento é administrada.

Distribuição

A maior parte do itraconazol disponível no plasma está ligada à 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 está distribuído em um volume corpóreo aparentemente grande ($>700L$), sugerindo extensiva 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 na pele, foi até 4 vezes maior. As concentrações no líquido são muito menores do que no plasma, mas foi demonstrada eficácia contra infecções presentes no líquido.

Metabolismo

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

Excreção

O itraconazol é excretado principalmente como metabólitos inativos na urina (35%) e nas fezes (54%) dentro de uma semana após a 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 o 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. Um 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. Uma redução estatisticamente significativa na $C_{\text{máx}}$ 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.

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 sobre a farmacocinética do itraconazol ($T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-8h}). Os perfis de concentração plasmática versus tempo mostraram ampla variação entre os indivíduos nos três grupos.

Após uma dose intravenosa única, as meias-vidas terminais médias do itraconazol em pacientes com insuficiência renal leve (definida neste estudo como depuração de creatinina = $50-79 \text{ mL/min}$), moderada (definida neste estudo como depuração de creatinina = $20-49 \text{ mL/min}$) e grave (definida neste estudo como depuração de creatinina $< 20 \text{ mL/min}$) foram semelhantes àquelas de indivíduos saudáveis (variação de média de 42-49 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 o uso de itraconazol a longo prazo. A diálise não tem efeito na meia-vida ou na depuração do itraconazol ou hidróxi-itraconazol.

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 a cápsula e formulação em solução oral variaram de 1,5 a 12,5 mg/kg/dia, administradas uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. A formulação intravenosa foi administrada tanto como uma única infusão de 2,5 mg/kg, ou uma infusão de 2,5 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 à 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, enquanto foram observadas fracas associações entre idade e volume de distribuição, C_4 e taxa de eliminação terminal de itraconazol. A depuração aparente e o volume de distribuição de itraconazol parecem estar relacionados ao peso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Itralex® cápsulas é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao itraconazol ou aos excipientes da formulação.

A coadministração de certos substratos da CYP3A4 é contraindicada com **Itralex®** cápsulas. 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, incluindo ocorrências de Torsade de Pointes, uma arritmia potencialmente fatal.

Itralex® cápsulas não deve ser administrado em pacientes com evidências de disfunção ventricular como insuficiência cardíaca congestiva ou com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, exceto em tratamento em que o paciente corra risco de morte imediato e em caso de outras infecções graves.

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

Itralex® cápsulas não deve ser administrado durante a gravidez (exceto nos casos de risco de vida).

Mulheres em idade fértil que estão utilizando **Itralex®** devem tomar precauções contraceptivas. A contracepção efetiva deve ser continuada até o próximo período menstrual após o término do tratamento com **Itralex®**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos cardíacos

Em um estudo com **Itralex®** intravenoso realizado em voluntários saudáveis foi observada uma redução assintomática na fração de ejeção do ventrículo esquerdo; isto se resolveu antes da próxima infusão. A relevância clínica desta descoberta para as formulações orais é desconhecida.

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

Itralex® 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 outras desordens edematosas. Tais pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva, devem ser tratados com cautela, e devem monitorados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento; se estes sinais ou sintomas ocorrerem durante o tratamento, **Itralex®** deve ser interrompido.

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ter efeitos inotrópicos negativos que podem ser aditivos aos 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 ao aumento do risco de insuficiência cardíaca congestiva.

Potencial para interações

A coadministração de medicamentos específicos com o 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 azois. Deve-se ter cuidado na prescrição de **Itralex®** a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes azois.

Neuropatia

Se ocorrer neuropatia que possa ser atribuída ao **Itralex®** cápsulas, o tratamento deverá ser interrompido.

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. 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.

Efeitos hepáticos

Casos muito raros de hepatotoxicidade, incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal, ocorreram com o uso de **Itralex®**. A maioria destes casos envolveu pacientes que apresentavam doença hepática pré-existente, foram tratados para indicações sistêmicas, apresentavam outras condições médicas significantes e/ou estavam tomando 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. O monitoramento da disfunção hepática deve ser considerado em pacientes recebendo tratamento com **Itralex®**. 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 comprometimento hepático são limitados. Deve-se ter cautela quando o medicamento for administrado nesta população de pacientes. Recomenda-se que pacientes com comprometimento hepático 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 ou com doença hepática ativa, ou que apresentaram toxicidade hepática com outros medicamentos, o tratamento com **Itralex®** não é recomendado, exceto na presença de uma situação grave ou com risco à vida, onde o benefício esperado excede o risco. Recomenda-se que o monitoramento da função hepática seja realizado em pacientes com anormalidades pré-existent da função hepática ou naqueles que apresentaram toxicidade hepática com outros medicamentos.

Acidez gástrica diminuída

A absorção do itraconazol das cápsulas de **Itralex®** é afetada quando a acidez gástrica está diminuída. Em pacientes com acidez gástrica diminuída, quer por uma doença (por exemplo, pacientes com acloridria) ou por medicação concomitante (por exemplo, pacientes que estão tomando medicamentos que reduzem a acidez gástrica), é recomendado administrar **Itralex®** com uma bebida ácida (como refrigerante não dietético a base de cola). A atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de itraconazol aumentada, se necessário.

Pacientes pediátricos

Dados clínicos sobre o uso de **Itralex®** em pacientes pediátricos são limitados. O uso de **Itralex®** cápsulas em pacientes pediátricos não é recomendado, a menos que os seja determinado que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Pacientes idosos

Os dados clínicos sobre o uso de **Itralex®** cápsulas em pacientes idosos são limitados. O uso de **Itralex®** cápsulas 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 **Itralex®** cápsulas pode estar reduzida.

Pacientes com risco de morte imediato por infecção fúngica sistêmica

Devido às propriedades farmacocinéticas, **Itralex®** cápsulas não é recomendado para iniciar o tratamento em pacientes que apresentem risco de morte imediato por infecção fúngica sistêmica.

Pacientes com AIDS

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

Fibrose cística

Em pacientes com fibrose cística, uma variabilidade nos níveis terapêuticos de itraconazol foi observada com dose no estado de equilíbrio de itraconazol solução oral usando 2,5mg/kg duas vezes ao dia. As concentrações no estado de equilíbrio > 250ng/mL

foram alcançados em aproximadamente 50% dos pacientes maiores de 16 anos 12 de idade, mas em nenhum paciente com menos de 16 anos de idade. Se um paciente não responde a **Itralex®** cápsulas, deve-se considerar a mudança para tratamento alternativo.

Gravidez (Categoria C)

Itralex® não deve ser usado durante a gravidez exceto nos casos de risco de morte quando o benefício potencial para a mãe superar os potenciais danos ao feto.

Em estudos em animais o itraconazol apresentou toxicidade reprodutiva.

Existem informações limitadas a respeito do uso de **Itralex®** durante a gravidez. Durante a experiência pós-comercialização foram relatados casos de anormalidades congênitas. Estes casos incluem tanto malformações esqueléticas, do trato genitourinário, cardiovascular e oftalmológica, como malformações cromossômicas e múltiplas. Uma relação causal com **Itralex®** não foi estabelecida.

Dados epidemiológicos da exposição ao **Itralex®** durante o primeiro trimestre da gravidez (a maioria das pacientes recebendo tratamento de curto prazo para candidíase vulvovaginal) não demonstraram um risco aumentado para malformação quando comparado 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 **Itralex®** cápsulas devem tomar precauções contraceptivas. As precauções contraceptivas adequadas devem ser mantidas até o próximo período menstrual após o término do tratamento com **Itralex®** cápsulas.

Lactação

Quantidades muito pequenas de itraconazol são excretadas no leite humano. Portanto, os benefícios esperados com o uso de **Itralex®** cápsulas devem ser ponderados contra o risco potencial da lactação. Em caso de dúvida, a paciente não deverá amamentar.

Efeito sobre a capacidade 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 vertigem, transtornos visuais e perda da audição, as quais podem ocorrer em alguns casos.

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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. De maneira semelhante, o itraconazol pode modificar a farmacocinética de outras substâncias que compartilham desta via metabólica. O itraconazol é um inibidor potente da CYP3A4 e inibidor da glicoproteína-P. Durante o uso concomitante com outro medicamento, recomenda-se que a respectiva bula seja consultada quanto às informações relacionadas à via metabólica e à possível necessidade de ajustar as doses.

Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de itraconazol

Medicamentos que reduzem a acidez gástrica (por exemplo, medicamentos que neutralizam a acidez, tais como o hidróxido de alumínio ou supressores da secreção ácida, como antagonistas de receptores H2 e inibidores de bomba de prótons) prejudicam a absorção do itraconazol das cápsulas. Recomenda-se que estes medicamentos sejam usados com cautela quando são coadministrados com itraconazol cápsulas:

- É recomendado que o itraconazol seja administrado com uma bebida ácida (como refrigerante não dietético a base de cola) durante o tratamento concomitante com medicamentos que reduzem a acidez gástrica.
- É recomendado que os medicamentos que neutralizam a acidez (como hidróxido de alumínio) sejam administrados pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a administração de **Itralex®**.
- Durante a administração concomitante, recomenda-se que a atividade antifúngica seja monitorada e que a dose de itraconazol seja aumentada, se necessário.

A administração concomitante de itraconazol com indutores enzimáticos potentes da CYP3A4 pode diminuir a biodisponibilidade de itraconazol e hidróxi-itraconazol em tal extensão que a eficácia pode ser reduzida. Por exemplo:

- Antibacterianos: isoniazida, rifabutina, rifampicina;
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Antivirais: efavirenz, nevirapina.

Portanto, a administração de indutores enzimáticos potentes da CYP3A4 com o itraconazol não é recomendada. Recomenda-se que o uso destes medicamentos seja evitado a partir de duas semanas antes e durante o tratamento com itraconazol, exceto se os benefícios superarem o risco de potencial redução da eficácia do itraconazol. Durante a administração concomitante, é recomendável monitorar a atividade antifúngica e, se necessário, aumentar a dose de itraconazol.

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de itraconazol

Os inibidores potentes de CYP3A4 podem aumentar a biodisponibilidade do itraconazol. Por exemplo:

- Antibacterianos: ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina;
- Antivirais: darunavir potencializado com ritonavir, fosamprenavir potencializado com ritonavir, indinavir, ritonavir;

Recomenda-se que estes medicamentos sejam utilizados com cautela quando coadministrados com itraconazol cápsulas.

Recomenda-se que os pacientes que precisam tomar itraconazol concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 sejam monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas do aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos do itraconazol e, se necessário, a dose de itraconazol pode ser diminuída. Quando apropriado, recomenda-se determinar as concentrações plasmáticas do itraconazol.

Medicamentos que podem ter sua concentração plasmática aumentada pelo itraconazol

O itraconazol e seu principal metabólito, hidróxi-itraconazol, podem inibir o metabolismo de medicamentos metabolizados pela CYP3A4 e podem inibir o transporte de medicamentos pela glicoproteína-P, o que pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos e/ou de seus metabólitos ativos quando eles são administrados com o itraconazol. Estas concentrações plasmáticas elevadas podem aumentar ou prolongar tantos os efeitos terapêuticos como os efeitos adversos destes

medicamentos. Os medicamentos metabolizados pela CYP3A4 conhecidos por prolongarem o intervalo QT podem ser contraindicados com o itraconazol, pois tal combinação pode levar a taquiarritmias ventriculares, incluindo ocorrências de Torsade de Pointes, uma arritmia potencialmente fatal. Uma vez que o tratamento seja interrompido, as concentrações plasmáticas do itraconazol diminuem para níveis quase indetectáveis dentro de 7 a 14 dias, dependendo da dose e da duração do tratamento. Em pacientes com cirrose hepática ou em indivíduos recebendo inibidores da CYP3A4, o declínio das concentrações plasmáticas pode ser ainda mais gradual. Isto é particularmente importante ao iniciar o tratamento com medicamentos cujo metabolismo seja afetado pelo itraconazol.

As interações medicamentosas são classificadas como se segue:

- “Contraindicado”: Sob nenhuma circunstância coadministrar o medicamento com o itraconazol e até duas semanas após a descontinuação do tratamento com itraconazol.

- “Não recomendado”: É recomendado que o uso do medicamento seja evitado durante e até duas semanas após a descontinuação do tratamento com itraconazol, exceto se os benefícios superarem os riscos potencialmente aumentados de efeitos colaterais. Se não for possível evitar a coadministração, recomenda-se monitoramento clínico dos sinais ou sintomas de efeitos aumentados, prolongados ou adversos do medicamento com o qual interagiu e sua dose deve ser reduzida ou interrompida, se necessário. Quando apropriado, recomenda-se que as concentrações plasmáticas sejam mensuradas.

- “Uso com cautela”: O monitoramento cuidadoso é recomendado quando o medicamento é coadministrado com itraconazol. Neste caso, é recomendado que os pacientes sejam monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de efeitos aumentados, prolongados ou adversos do medicamento com o qual interagiu e sua dose seja reduzida, se necessário. Quando apropriado, recomenda-se que as concentrações plasmáticas sejam mensuradas.

Exemplos de medicamentos que podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas pelo itraconazol, apresentados por classe terapêutica com a recomendação em relação à administração concomitante com itraconazol:

Classe terapêutica	Contraindicado	Não recomendado	Uso com cautela
Alfabloqueadores	-	tansulosina	-
Analgésicos	Levacetilmadol (levometadil), metadona	fentanila	alfentanila, buprenorfina IV e sublingual, oxiconona, sufentanila
Antiarrítmicos	disopirâmida, dofetilida, dronedarona, quinidina	-	digoxina
Antibacterianos	telitromicina em pacientes com insuficiência renal severa ou insuficiência hepática severa	rifabutinaa	telitromicina
Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários	ticagrelor	apixabana, rivaroxabana	cumarínicos, cilostazol, dabigatran
Anticonvulsivantes	-	carbamazepinaa	-
Antidiabéticos	-	-	repaglinida, saxagliptina
Anti-helmínticos e antiprotozoários	halofantrina	-	praziquantel
Anti-histamínicos	astemizol, mizolastina, terfenadina	-	bilastina, ebastina
Medicamentos para enxaqueca	alcaloides do Ergot, como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)	-	eletriptana
Antineoplásicos	irinotecano	axitinibe, dabrafenibe, dasatinibe, ibrutinibe, nilotinibe, sunitinibe, trabectedina	bortezomibe, bussulfano, docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, ixabepilona, lapatinibe, ponatinibe, trimetrexato, alcaloides da vinca
Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos	lurasidona, midazolam oral, pimizida, sertindol, triazolam	-	alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona, haloperidol, midazolam IV, perospirona, quetiapina, ramelteon, risperidona
Antivirais	-	simeprevir	maraviroque, indinavirb, ritonavirb, saquinavir
Betabloqueadores	-	-	nadolol
Bloqueadores de canal de cálcio	bepidil, felodipino, lercanidipino, nisoldipino	-	Outras di-hidropiridinas, verapamil
Medicamentos cardiovasculares, diversos	ivabradina, ranolazina	Alisquireno, sildenafil para o tratamento de hipertensão pulmonar	bosentana, riociguat
Diuréticos	eplerenona	-	-
Medicamentos gastrintestinais	Cisaprida, domperidona	-	aprepitanto,
Imunossupressores	-	everolimo	budesonida, ciclesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, rapamicina (também

			conhecida como sirolimo), tacrolimo, tensirolimo
Medicamentos reguladores de lipídeos	lovastatina, sinvastatina	-	atorvastatina
Medicamentos respiratórios	-	salmeterol	-
ISRS, antidepressivos e tricíclicos e relacionados	-	-	reboxetina
Medicamentos urológicos	fesoterodina, em pacientes com insuficiência renal ou hepática moderada a severa, solifenacina em pacientes com insuficiência renal ou hepática moderada a severa	darifenacina, vardenafila	fesoterodina, imidafenacina, oxibutina, sildenafil para o tratamento de disfunção erétil, solifenacina, tadalafila, tolterodina
Outros	colchicina em indivíduos com insuficiência renal ou hepática	Colchicina, conivaptana, tolvaptana	alitretinoína (formulação oral), cinacalcete, mozavaptana,

^a Veja também em “Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas do itraconazol”.

^b Veja também em “Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas do itraconazol”.

Medicamentos que podem ter suas concentrações plasmáticas diminuídas pelo itraconazol

A coadministração de itraconazol com o AINE meloxicam pode diminuir as concentrações plasmáticas de meloxicam. Recomenda-se cautela ao usar meloxicam com itraconazol, devendo-se monitorar seus efeitos ou efeitos adversos e, se necessário, adaptar a dose de meloxicam.

População pediátrica

Os estudos de interação foram conduzidos apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter à temperatura ambiente (15°C e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Aspecto Físico

Cápsula de gelatina dura, na cor vermelha na cabeça e azul corpo, contendo pellets branco a bege claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Itralex® deve ser administrado por via oral.

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

Veja posologia nas tabelas a seguir:

Indicação ginecológica		
INDICAÇÃO	DOSE DIÁRIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Candidíase vulvovaginal	200 mg (2 cápsulas) pela manhã e à noite	1 dia

Indicações dermatológicas/ mucosas/ oftalmológicas		
INDICAÇÃO	DOSE DIÁRIA	DURAÇÃO
Pitíriase versicolor	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	5 dias
<i>Tinea corporis</i> e <i>Tinea cruris</i>	200 mg (2 cápsulas)	7 dias
	ou 100 mg (1 cápsula)	15 dias
<i>Tinea pedis</i> e <i>Tinea manus</i>	200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia	7 dias
	ou 100 mg (1 cápsula) uma vez ao dia	15 dias
Nos casos com lesões nas regiões altamente queratinizadas, como palma das mãos e planta dos pés, recomenda-se o tratamento adicional por mais 2 semanas.		
Candidíase oral	100 mg (1 cápsula)	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 (2 cápsulas) uma vez ao dia	15 dias

Onicomicose		
INDICAÇÃO	DOSE DIÁRIA	DURAÇÃO
Onicomicose		
- Tratamento contínuo	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	3 meses
- Pulsoterapia*	Veja o quadro a seguir	
* 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. Os tratamentos em pulso são sempre separados por intervalo de 3 semanas sem medicamento. A resposta clínica será evidente à medida que a unha crescer após a descontinuação do tratamento.		

Pulsoterapia

	Semanas								
Local afetado	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Unhas do pé com ou sem envolvimento da unha 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				

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 a descontinuação do tratamento das infecções cutâneas e 6 a 9 semanas após a descontinuação das infecções das unhas.

Micoses sistêmicas (as recomendações posológicas variam de acordo com a infecção tratada):

Micoses sistêmicas			
INDICAÇÃO	DOSE	DURAÇÃO MÉDIA	OBSERVAÇÕES
Aspergilose	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia.	2 - 5 meses	Aumentar a dose para 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia em caso de doença invasiva ou disseminada.
Candidíase	100 - 200 mg (1 - 2 cápsulas) uma vez ao dia	3 semanas - 7 meses	
Criptococose não meningea	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	2 meses - 1 ano	
Meningite criptocócica	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia		Terapia de manutenção (casos meníngeos): uma vez ao dia
Histoplasmose	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia - 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia	8 meses	
Esporotricose linfocutânea e cutânea	100 mg (1 cápsula)	3 meses	
Paracoccidioidomicose	100 mg (1 cápsula)	6 meses	Dados de eficácia de Itralex [®] cápsulas nesta dose para o tratamento de paracoccidioidomicose em pacientes com AIDS não estão disponíveis.
Cromomicose	100 - 200 mg (1 - 2 cápsulas) uma vez ao dia	6 meses	
Blastomicose	100 mg (1 cápsula) uma vez ao dia - 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia	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 **Itralex®** em pacientes pediátricos são limitados. O uso de **Itralex®** cápsulas em pacientes pediátricos não é recomendado, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Uso em idosos

Os dados clínicos sobre o uso de **Itralex®** em pacientes idosos são limitados. O uso de **Itralex®** cápsulas 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.

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.

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 partido, 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. Uma relação causal com o 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 com as taxas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de **Itralex®** cápsulas foi avaliada em 8499 pacientes que participaram de 107 estudos clínicos abertos e duplo-cegos. Dos 8499 pacientes tratados com **Itralex®** cápsulas, 2104 pacientes foram tratados durante os estudos duplo-cegos. Todos os 8499 pacientes receberam pelo menos uma dose de **Itralex®** cápsulas para o tratamento de dermatomicoses ou onicomicoses e forneceram dados de segurança. As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com **Itralex®** cápsulas nestes estudos clínicos são mostradas na Tabela a seguir.

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

Classe de sistema/órgão Reação Adversa	Itralex® cápsulas % (N=8499)
Distúrbios do sistema nervoso Cefaléia	1,6
Distúrbios gastrintestinais Náusea Dor abdominal	1,6 1,3

As reações adversas que ocorreram em $< 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas nestes estudos clínicos estão listadas na tabela a seguir.

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

Classe de sistema/órgão

Reação Adversa

Infecções e manifestações: 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: tinnitus

Distúrbios gastrintestinais: constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, vômito

Distúrbios hepatobiliares: Função hepática anormal, hiperbilirrubinemia

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: prurido, erupção cutânea, urticária

Distúrbios urinários e renais: polaciúria

Distúrbios das mamas e do sistema reprodutivo: disfunção erétil, distúrbio da menstruação

Distúrbios gerais e condições no local de administração: edema

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 (vide Tabela a seguir). 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.

Na Tabela a seguir, as reações adversas são apresentadas pela categoria de frequência baseada em taxas de relatos espontâneos.

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 metabólicos e nutricionais Muito rara	Hipertrigliceridemia
Distúrbios do sistema nervoso Muito rara	Tremor
Distúrbios oftálmológicos 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.

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

Reg. MS: nº 1.0235.0382

Farm. Resp.: Dr. Ronael Caza de Dio

CRF-SP nº 19.710

Registrado por: EMS S/A

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP/ CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A

S. Bernardo do Campo – SP

SAC: 0800 – 191914

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2014	0755098/14-7	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens	VP/VPS	Embalagens contendo 4, 10 ou 15 cápsulas.
06/02/2015	N/A	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	“O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” -Interações Medicamentosas”	VP/VPS	Embalagens contendo 4, 10 ou 15 cápsulas.