

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**  
Cápsula - Embalagem contendo 4 ou 15 cápsulas.

**USO ADULTO**  
**USO ORAL**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de Itraconazol® contém:  
Itraconazol ..... 100 mg  
excipiente\* q.s.p. .... 1 cápsula  
\* (hipromelose, macrogol, propilparabeno, povidona, sacarose, metilparabeno, polímero catiônico do ácido metacrílico).  
"Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes".

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:** o controle dos sintomas é observado progressivamente, com o decorrer do tratamento.

Nas infecções de pele as lesões irão desaparecer completamente apenas em algumas semanas após o término do tratamento. Itraconazol® mata o fungo propriamente, mas a lesão desaparece junto com o crescimento da pele sã. As lesões das unhas desaparecem apenas a 9 meses após o final do tratamento uma vez que Itraconazol® apenas mata o fungo, havendo necessidade da unha crescer para a cura ser observada. Portanto, não se preocupe se você não notar melhora durante o tratamento: o medicamento permanecerá na unha por vários meses exercendo seu efeito.

**Cuidados de armazenamento:** manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

**Prazo de validade:** o número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

**Gravidez e lactação:** Itraconazol® não deve ser utilizado durante a gestação e amamentação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Se você está em idade que pode engravidar, tome medidas contraceptivas adequadas para não ficar grávida enquanto estiver tomando o medicamento. Uma vez que Itraconazol® permanece no organismo durante algum tempo após o término do tratamento, você deve continuar a usar algum método anticoncepcional até o próximo ciclo menstrual depois da interrupção do Itraconazol®.  
Informar ao médico se está amamentando, pois pequenas quantidades do medicamento podem estar presentes no leite materno.

**Cuidados de Administração:** siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Para se obter o efeito desejado, Itraconazol® cápsulas deve ser tomado imediatamente após uma refeição.

**Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Em geral Itraconazol® é bem tolerado. Os sintomas a seguir podem ocorrer: desconforto gástrico, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e constipação. Dor de cabeça, distúrbios menstruais, tonturas, fraqueza muscular ou queda de cabelo também podem ocorrer.

A ocorrência de alergia ao Itraconazol® é rara e se manifesta, por exemplo, pela irritação da pele, coceira, urticária, falta de ar ou rouco inchado. Podem ocorrer reações alérgicas graves, assim como hipersensibilidade à luz solar. Muito raramente pode ocorrer uma sensação de formigamento dos membros ou lesão grave de pele. Informe imediatamente ao seu médico se você apresentar falta de ar, aumento de peso inesperado, inchaço das pernas ou abdome, fadiga não usual, ou se você começar a acordar durante a noite.

Um ou mais dos sintomas a seguir, que podem estar relacionados a distúrbios hepáticos podem aparecer, embora sejam pouco frequentes: falta de apetite, náusea, vômito, cansaço, dor abdominal, icterícia, urina muito escura e fezes claras. Em tais casos, pare de tomar Itraconazol® e avise seu médico imediatamente.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** comunique ao seu médico quais os medicamentos que você está usando no momento. Em particular, alguns medicamentos não devem ser tomados ao mesmo tempo e, se isto ocorrer, algumas adaptações serão necessárias (em relação à dose, por exemplo).

- Exemplos de fármacos que nunca devem ser tomados enquanto você utiliza Itraconazol®:
- certos medicamentos para alergia, como terfenadina, astemizol e mizolastina;
  - cisaprida, um medicamento utilizado para certos problemas digestivos;
  - certas drogas que reduzem o colesterol (ex.: sinvastatina e lovastatina);
  - certos comprimidos para dormir (mizazolam e triazolam);
  - pimozida e sertindol, medicamentos para distúrbios psicóticos;
  - levacetilmetadol, um medicamento usado no tratamento da dependência a opioides;
  - alcaloides derivados do Ergot, como di-hidroergotamina e ergotamina, usados no tratamento da enxaqueca;
  - alcaloides derivados do Ergot, como ergometrina (ergonovina) e metilergometrina (metilergonovina), usada para controle do sangramento e da manutenção da contração uterina após o parto;
  - certos medicamentos utilizados no tratamento de irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina e dofetilida.
- Certos medicamentos podem, em grande extensão, diminuir a ação do Itraconazol®. Isto se aplica particularmente a alguns produtos usados para tratar epilepsia (ex.: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e tuberculose (ex.: rifampicina, rifabutina e isoniazida). Portanto, você sempre deve informar seu médico se estiver usando qualquer um destes produtos, de maneira que medidas apropriadas possam ser adotadas.

A combinação com alguns outros medicamentos pode requerer uma adaptação da dose ou de Itraconazol® dos outros medicamentos. Exemplos são:

- alguns antibióticos chamados claritromicina, eritromicina, rifabutina;
- alguns produtos que agem no coração e vasos sanguíneos (digoxina, disopirâmida, bloqueadores de canal de cálcio, cistozol);
- medicamentos que diminuem a coagulação sanguínea;
- metilprednisolona, budesonida e dexametasona, medicamentos administrados por via oral, injetável ou inalatória para o tratamento de inflamações, asma e alergias;
- ciclosporina A, tacrolímo e rapamicina (também conhecida como sirolímo), que são medicamentos utilizados após transplantes;
- certos inibidores da protease do HIV;
- certos medicamentos utilizados no tratamento do câncer;
- certos medicamentos para ansiedade ou para dormir (tranquilizantes), como buspirona, alprazolam e bromazolam;
- ebastina, um medicamento usado para alergia;
- reboksetina, um medicamento usado no tratamento da depressão;
- atorvastatina, um medicamento usado na redução do colesterol;
- eletriptano, um medicamento usado no tratamento da enxaqueca;
- halofantrina; um medicamento usado no tratamento da malária;
- repaglinida, um medicamento usado no tratamento do diabetes.

Se estiver tomando qualquer um destes medicamentos, comunique ao seu médico.  
Deve haver ácido estomacal suficiente para garantir que Itraconazol® seja apropriadamente absorvido pelo organismo. Desta forma, antiácidos devem ser tomados somente duas horas após a ingestão de Itraconazol®. Pela mesma razão, se você toma medicamentos que interrompem a produção estomacal de ácido, você deve tomar Itraconazol® junto com refrigerantes a base de cola.  
Em caso de dúvida consulte seu médico.

**Contraindicações:**

- Não utilize Itraconazol®:**
- se você for alérgico ao itraconazol ou a qualquer um dos componentes do medicamento;
  - se você estiver grávida (a menos que seu médico saiba que você está grávida e decida que você precisa tomar Itraconazol®);
  - se você estiver em idade fértil, você deve tomar precauções contraceptivas adequadas para se certificar que não engravidará enquanto estiver tomando Itraconazol®. Como Itraconazol® permanece no organismo por algum tempo após o término do tratamento, você deve continuar com as medidas contraceptivas até a próxima menstruação após o final do tratamento com Itraconazol® cápsulas;
  - se você possui insuficiência cardíaca (também chamada insuficiência cardíaca congestiva ou ICC) Itraconazol® pode agravar a doença. Caso seu médico decida que você deve utilizar Itraconazol® mesmo que você tenha essa condição, procure auxílio médico imediatamente se você tiver falta de ar, ganho de peso inesperado, inchaço das pernas, fadiga não usual ou começar a acordar durante a noite.
- Você também não deve utilizar os medicamentos abaixo, enquanto estiver utilizando Itraconazol®:
- certos medicamentos para alergia, como terfenadina, astemizol e mizolastina;
  - cisaprida, um medicamento utilizado para certos problemas digestivos;
  - certas drogas que reduzem o colesterol (ex.: sinvastatina e lovastatina);
  - certos comprimidos para dormir (mizazolam e triazolam);
  - pimozida e sertindol, medicamentos para distúrbios psicóticos;
  - levacetilmetadol, um medicamento usado no tratamento da dependência a opioides;
  - alcaloides derivados do Ergot, como di-hidroergotamina e ergotamina, usados no tratamento da enxaqueca;
  - alcaloides derivados do Ergot, como ergometrina (ergonovina) e metilergometrina (metilergonovina), usada para controle do sangramento e da manutenção da contração uterina após o parto;
  - certos medicamentos utilizados no tratamento de irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina e dofetilida.

**Precauções e Advertências:**

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.  
**Crianças:** Itraconazol® não deve ser utilizado em crianças, mas seu médico pode prescrever excepcionalmente.

**Problemas de fígado:** informe ao seu médico se você possui algum problema de fígado, pois pode ser necessário adaptar a dose de Itraconazol®.

Procure seu médico imediatamente se qualquer dos sintomas que se seguem aparecer durante o tratamento com Itraconazol®: falta de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal ou urina muito escura.

Se você estiver tomando Itraconazol® continuamente por mais de um mês, seu médico deve acompanhá-lo regularmente através dos exames de sangue para controlar as desordens do fígado que, muito raramente, podem ocorrer.

**Problemas de coração:** informe ao seu médico se você possui algum problema no coração. Se ele decidir prescrever Itraconazol® para você, ele deve lhe fornecer as instruções dos sintomas a serem observados. Informe imediatamente ao seu médico se você apresentar falta de ar, aumento de peso inesperado, inchaço das pernas ou abdome, fadiga não usual, ou se você começar a acordar durante a noite.

**Problemas de rim:** informe ao seu médico se você possui algum problema no rim. Pode ser necessário adaptar a dose de Itraconazol®.

Se você apresentar qualquer sensação não habitual de formigamento, dormência ou fraqueza em suas mãos ou pés enquanto estiver tomando Itraconazol® seu médico deverá ser informado imediatamente.

Se no passado você apresentou reação alérgica a outro antifúngico, seu médico deverá ser informado.  
Se você for neutropênico, transplantado ou tiver AIDS, avise seu médico. Pode ser necessário ajustar a dose de Itraconazol®.

**Efeito sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas:** não existe problema, desde que você não sinta tonturas.

**Superdoses:** em caso de ingestão acidental de grande quantidade do medicamento procure um médico imediatamente.

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

**Farmacodinâmica:** Itraconazol® (itraconazol), um derivado triazólico sintético, apresenta um amplo espectro de ação.

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  $\leq 0,025$  e  $0,8 \mu\text{g/mL}$ . Estes incluem: dermatofitos (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), leveduras (*Cryptococcus neoformans*, *Trichosporum spp.*, *Geotrichum spp.*, *Candida spp.*, incluindo *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*), *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* e *Aspiderium spp.*, *Parasporangium brasilianum*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffei* e uma variedade de outras leveduras e fungos.

*Candida glabrata* e *Candida tropicalis* 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.*, *Phizomucor spp.*, *Mucor spp.* e *Aspiderium spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* e *Scopulariopsis spp.* 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.

**Farmacocinética:** características farmacocinéticas gerais  
A farmacocinética do itraconazol tem sido investigada em indivíduos saudáveis, populações especiais e em pacientes após dose única múltipla. Em geral, o itraconazol é bem absorvido. Os picos de concentração plasmática são atingidos 2 a 5 horas após administração oral. O itraconazol sofre metabolismo hepático extenso e origina diversos metabólitos. O principal metabólito é o hidróxi-itraconazol, cuja concentração plasmática é aproximadamente o dobro do fármaco inalterado. A meia-vida terminal do itraconazol é cerca de 17 horas após uma dose única e aumenta para 34 a 42 horas com doses repetidas.

A farmacocinética do itraconazol é caracterizada pela não-linearidade e, consequentemente, demonstra acúmulo plasmático após administração de doses múltiplas. As concentrações no estado estacionário são atingidas em 15 dias, com valores de  $C_{\text{máx}}$  de  $0,5 \mu\text{g/mL}$ ,  $1,1 \mu\text{g/mL}$  e  $2,0 \mu\text{g/mL}$  que correspondem à administração oral de 100 mg dose única, 200 mg dose única e 200 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Uma vez terminado o tratamento, a concentração plasmática de itraconazol diminui a uma concentração quase indetectável em 7 dias. O clearance do itraconazol diminui em doses maiores devido ao mecanismo de saturação do seu metabolismo hepático. O itraconazol é excretado como metabólito inativo na urina ( $\sim 35\%$ ) e nas fezes ( $\sim 54\%$ ).

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. A biodisponibilidade absoluta observada de itraconazol é cerca de 55% e é máxima quando as cápsulas são ingeridas imediatamente após uma refeição completa.

Distribuição: a maior parte do itraconazol disponível no plasma está ligada à proteína (99,8%), sendo a albumina a principal proteína de ligação (98,6% 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 ( $\sim 70\text{L}$ ), 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 encontradas no plasma. A proporção plasmática encontrada no cérebro em relação ao plasma foi de aproximadamente 1.

A captação nos tecidos queratinizados, particularmente na pele, mostrou ser até 4 vezes maior do que no plasma. **Metabolismo:** itraconazol é extensivamente metabolizado no fígado, transformando-se em grande número de metabólitos. O principal metabólito é o hidróxi-itraconazol, que apresenta, *in vitro*, uma atividade antifúngica comparável à do itraconazol. As concentrações plasmáticas do hidróxi-metabólito são aproximadamente duas vezes em relação àsquelas do itraconazol.

Como demonstrado nos estudos *in vitro*, CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do itraconazol. **Excreção:** cerca de 25% do itraconazol é excretado através de metabólitos inativos na urina em uma semana e cerca de 54% é excretado com as fezes. A excreção renal do fármaco não-metabolizado é menor do que 0,03% da dose ingerida, ao passo que a excreção fecal do fármaco inalterado varia entre 3 a 18% da dose administrada.

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 de itraconazol em pele permanece por 2 a 4 semanas após o término do 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.

**INDICAÇÕES**

Itraconazol® (itraconazol) é indicado para o tratamento das seguintes patologias:  
**Indicações ginecológicas:** candidíase vulvovaginal.  
**Indicações dermatológicas / oftalmológicas:** pitiríase versicolor, dermatomicoses, ceratite micótica e candidíase oral. **Onicomicoses causadas por dermatófitos e/ou leveduras.**  
**Infecções sistêmicas:** aspergilose e candidíase sistêmicas, criptococose (incluindo meningite criptocócica), histoplasmose, esporotricose, paracoccidioidomicose, blastomicose e outras micoses sistêmicas e tropicais de incidência rara.

**CONTRAINDICAÇÕES**

Itraconazol® (itraconazol) cápsulas é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou aos excipientes de sua formulação.  
A coadministração dos fármacos mencionados a seguir é contraindicada com Itraconazol® cápsulas (ver também "Contraindicações Medicamentosas").

- substratos metabolizados pelo CYP3A4 que podem prolongar o intervalo QT, por exemplo, astemizol, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (evometadol), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol e terfenadina são contraindicados com Itraconazol® cápsulas. A coadministração pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes substratos, que pode levar ao prolongamento do intervalo QT e à raras ocorrências de torção de pontos;
- inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP3A4 como a lovastatina e a sinvastatina;
- triazolam e mizazolam oral;
- alcaloides derivados do Ergot como di-hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina).

Itraconazol® cápsulas não deve ser administrado durante a gravidez (exceto nos casos de risco de vida) (ver "Precauções e Advertências - Gravidez e Lactação").  
Mulheres férteis que estão utilizando Itraconazol® devem tomar precauções contraceptivas. A contracepção efetiva deve ser continuada até o próximo período menstrual após o término do tratamento com Itraconazol®.

**PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**

**Infecções Cardíacas:** em um estudo com itraconazol 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 Itraconazol® tem sido associado a relatos de insuficiência cardíaca congestiva. Itraconazol® 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 infecção, o esquema posológico 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, ser tratados com cautela, monitorados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento; se estes sinais ou sintomas ocorrerem durante o tratamento, Itraconazol® deve ser interrompido.  
Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ter efeitos inotrópicos negativos que podem ser aditivos aos do itraconazol; 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.

**Potencial para Interações:** Itraconazol® apresenta um potencial para interações medicamentosas clinicamente importantes (ver "Interações Medicamentosas").  
**Acidez Gástrica diminuída:** a absorção do itraconazol das cápsulas de Itraconazol® é afetada quando a acidez gástrica está diminuída. Em pacientes recebendo, também, medicamentos antiácidos (ex.: hidróxido de alumínio), estes devem ser administrados, pelo menos, 2 horas após a ingestão do Itraconazol® cápsulas. Em pacientes com acidorria, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida antiagástricas H2, inibidores da bomba de prótons, é recomendado administrar Itraconazol® cápsulas com bebida a base de cola.

**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 que apresentavam doença hepática pré-existente, foram tratados para indicações sistêmicas, apresentavam outras condições médicas significativas e/ou estavam tomando outros

