TRAXONOL®

(itraconazol)

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Cápsula dura
100mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Traxonol®

itraconazol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 100mg: Embalagens contendo 04 ou 15 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

itraconazol 100mg

Excipientes: sacarose, hipromelose, copolímero de metacrílico e metacrilato - básico butilado, macrogol, azul brilhante, vermelho 33, metilparabeno, gelatina, vermelho azorrubina, vermelho 40 e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Traxonol® é indicado para as seguintes patologias:

-Indicações ginecológicas:

- Tratamento de candidíase vulvovaginal.

-Indicações dermatológicas / mucosas/ oftalmológicas:

- Tratamento de dermatomicoses, incluindo regiões altamente queratinizadas, como na tinea da palma das mãos e da planta dos pés;
- Tratamento de pitiríase versicolor;
- Tratamento de candidíase oral;
- Tratamento de ceratite fúngica;

- Tratamento de onicomicoses causadas por dermatófitos e/ou leveduras.

-Micoses sistêmicas, somente nas seguintes infecções fúngicas:

- Tratamento de aspergilose e candidíase sistêmicas;
- Profilaxia de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos com neutropenia grave;
- Criptococose (incluindo meningite criptocócica);
- Tratamento de pacientes imunocomprometidos com criptococose e em todos os pacientes com criptococose do sistema nervoso central, somente quando o tratamento de primeira linha é considerado inapropriado ou se mostrou ineficaz;

- Para terapia de manutenção de meningite criptocócica em pacientes com AIDS, somente quando o tratamento de primeira linha é considerado inapropriado ou se mostrou ineficaz.
- Tratamento de histoplasmose;
- Histoplasmose, terapia de manutenção apenas em pacientes com AIDS;
- Talaromicose (anteriormente, Peniciliose), terapia de manutenção apenas em pacientes com AIDS;
- Tratamento de blastomicose;
- Tratamento de esporotricose, incluindo linfocutânea/ cutânea e extracutânea;
- Tratamento de paracoccidioidomicose;
- Tratamento de cromomicose.

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 100mg 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 50mg de itraconazol demonstrou uma taxa de cura significativamente superior ao placebo. Comparando-se 50mg e 100mg 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* / *manus*) observou-se que ambos foram efetivos com resposta = 80% em todos os grupos tratados, sendo que os pacientes recebendo 100mg diários manifestaram sinais de melhora mais rápida.[2]

Criptococose

Foi descrito o uso de 200mg de itraconazol duas vezes/dia em 48 pacientes com infecções criptococócicas. Entre os 28 pacientes avaliáveis com meningite criptococócica, 24 tinham AIDS. Dezoito dos 28 pacientes obtiveram resposta completa (resolução clínica e culturas do líquor 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 observada em pacientes imunocomprometidos e está associada à alta morbidade e mortalidade. Em três séries, um total de 54 pacientes com aspergilose invasiva foi tratado com 100 a 400mg de itraconazol diariamente. Praticamente todos os pacientes estavam imunocomprometidos. No geral, 42 pacientes foram considerados curados após 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 200mg 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 400mg de itraconazol. O tratamento foi considerado sucesso em 43 pacientes (89,5%) e teve duração mediana de 6,2 meses.[1]

Paracoccidioidomicose

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

Pitiríase versicolor

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

Em um estudo multicêntrico aberto, não comparativo, foram analisados 333 pacientes que receberam duas cápsulas de 100mg de itraconazol, via oral, uma vez ao dia durante cinco dias. Os pacientes foram submetidos a avaliações clínica e micológica 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 200mg 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: 200mg 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 200mg, duas vezes ao dia, por um dia. No 28° dia, os resultados mostraram que 70% das mulheres do grupo itraconazol estavam clinicamente 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 200mg/dia de itraconazol ou 200mg de cetoconazol duas vezes/dia durante 28 dias, em 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 **Traxonol®** (200-400mg 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 **Traxonol®** foi avaliada em 27 pacientes adicionais portadores de AIDS com histoplasmose disseminada confirmada. Onze pacientes apresentavam reações sorológicas positivas. Os pacientes foram tratados com 200mg diários (24 pacientes) ou 400mg diários (3 pacientes) durante 6 meses e aqueles considerados curados após terapia de indução, foram mantidos com 100mg/dia de **Traxonol®** como terapia de supressão. Em geral, 85% dos pacientes responderam à terapia. [11]

Esporotricose

Um total de 78 pacientes com esporotricose foi tratado com 100mg/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 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 Obstetrícia 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 amplo espectro de ação.

Para o itraconazol, a interpretação de pontos de corte não foi estabelecida por CLSI para Candida spp. e 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 > 1 mg/mL. Os pontos de corte do EUCAST para itraconazol foram estabelecidos para *Candida albicans* e *C. dubliniensis* e são os seguintes: sensível ≤ 0,06 mg/L, resistente > 0,06 mg/L. Os pontos de corte do EUCAST para itraconazol

foram estabelecidos para *Candida parapsilosis* e *C. tropicalis* e são os seguintes: sensível ≤ 0,125 mg/L, resistente > 0,125 mg/L. Pontos de corte interpretativos não foram estabelecidos pelo EUCAST para *Candida glabrata, C. krusei, C. guilliermondii, Cryptococcus neoformans* e para pontos de corte não relacionados à espécies específicas de *Candida* e *Cryptococcus*.

Estudos in vitro demonstraram que o itraconazol inibe o crescimento de um amplo espectro de fungos patogênicos aos seres humanos em concentrações geralmente entre ≤ 1mcg/mL, incluindo:

Aspergillus spp., Blastomyces dermatitidis, Cladosporium spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Geotrichum spp.,Histoplasma spp., inclusive *H. capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Talaromyces (*anteriormente*, 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.

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 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 de *Aspergillus fumigatus* resistentes ao itraconazol.

Propriedades Farmacocinéticas

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 $C_{máx}$ de 0,5mcg/mL, 1,1mcg/mL e 2,0mcg/mL após administração oral de 100mg uma vez ao dia, 200mg uma vez ao dia e 200mg 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 278mL/min. A depuração do itraconazol diminui em doses maiores devido à 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 a 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 **Traxonol®** cápsulas é administrado com uma bebida ácida (como refrigerantes não dietéticos a base de cola). Quando as cápsulas de **Traxonol®** são administradas em dose única de 200mg em jejum, com refrigerante não dietético à base de cola, após pré-tratamento com ranitidina (antagonista do receptor H_2) a absorção de itraconazol foi comparável à observada quando **Traxonol®** 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 proteínas (99,8%), sendo a albumina a principal proteína de ligação (99,6% para o hidróxi-metabólito). Também há afinidade considerável por lipídeos. Apenas 0,2% do itraconazol presente no plasma está na forma livre. O itraconazol se distribui em volume corpóreo aparentemente grande (>700L), 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 cefalorraquidiano são muito menores do que no plasma, mas foi demonstrada eficácia contra infecções no líquido cefalorraquidiano.

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 mínimas 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 a administração de uma dose de solução oral. A excreção renal do itraconazol e do metabólito ativo hidroxi-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 100mg de itraconazol na forma de cápsula. Redução estatisticamente significativa na $C_{máx}$ 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 (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 200mg de itraconazol (quatro cápsulas de 50mg) 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 13mL/min x 1,73 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 ($T_{máx}$, Cmáx 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 = 50-79mL/min), moderada (definida neste estudo como depuração de creatinina = 20-49mL/min) e grave (definida neste estudo como depuração de creatinina < 20mL/min) foram semelhantes às de indivíduos saudáveis (variação 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 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").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Traxonol® 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 **Traxonol®** 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, inclusive Torsade de Pointes, uma arritmia potencialmente fatal. A administração conjunta de itraconazol é contraindicada (durante e por 2 semanas após o uso) com medicamentos ou substâncias como: alcalóides do Ergot, astemizol, avanafil, bepridil, cisaprida, colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática, dapoxetina, diidroergotamina, disopiramida, dofetilida , domperidona, dronedarona, eliglustat em metabolizadores extensos do CYP2D6 que tomam um inibidor forte ou moderado do

CYP2D6 e em metabolizadores intermediários ou fracos do CYP2D6, eplerenona, ergometrina, ergotamina, felodipina, fesoterodina em pacientes com insuficiência renal ou hepática moderada a grave, finerenona, halofantrina, irinotecano, isavuconazol, ivabradina, lercanidipina, levacetilmetadol (levometadil), lomitapida, lovastatina, lurasidona, metadona, metilergometrina, midazolam (oral), mizolastina, mobocertinibe, naloxegol, nisoldipina, pimozida, quinidina, ranolazina, sertindol, sinvastatina, solifenacina em pacientes com insuficiência renal grave ou insuficiência hepática moderada a grave, telitromicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática, terfenadina, ticagrelor, triazolam, venetoclax em pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno durante a fase de início/titulação/aumento da dose de venetoclax, voclosporina (vide “Interações medicamentosas").

Traxonol® cápsulas 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.

Gravidez (Categoria C)

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

Em estudos em animais, o itraconazol apresentou toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Existem informações limitadas a respeito do uso de **Traxonol®** 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 **Traxonol®** não foi estabelecida.

Dados epidemiológicos da exposição a **Traxonol®** durante o primeiro trimestre da gravidez (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 em idade fértil utilizando **Traxonol®** devem tomar precauções contraceptivas. Contracepção altamente efetiva deve ser continuada até o próximo período menstrual após término do tratamento com **Traxonol®.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos cardíacos

Em um estudo com **Traxonol®** 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 **Traxonol®** tem sido associado a relatos de insuficiência cardíaca congestiva. Insuficiência cardíaca foi mais frequentemente relatada nos relatos espontâneos para a dose diária total de 400mg do que para doses diárias totais menores, sugerindo que o risco de insuficiência cardíaca pode aumentar com a dose diária total de itraconazol.

Traxonol® não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com história de insuficiência cardíaca congestiva a menos que os benefícios superem claramente 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 significante, 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, **Traxonol®** 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.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

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 azóis. Deve-se ter cuidado na prescrição de **Traxonol®** a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes azóis.

Neuropatia

Se ocorrer neuropatia que possa ser atribuída ao **Traxonol®**, 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"). 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 **Traxonol®** cápsula 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 **Traxonol®.** A maioria destes casos envolveu pacientes com doença hepática pré-existente, 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 **Traxonol®**. 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 oral 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 **Traxonol®** 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 preexistentes da função hepática ou naqueles que apresentaram toxicidade hepática com outros medicamentos (vide "Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais, Insuficiência hepática").

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática.

Acidez gástrica diminuída

A absorção do itraconazol de **Traxonol®** 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 **Traxonol®** cápsula com uma bebida ácida (como refrigerante não dietético á 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 segurança e eficácia de **Traxonol®** em pacientes pediátricos são limitados. O uso de **Traxonol® cápsula** em pacientes pediátricos não é recomendado.

Pacientes idosos

Os dados clínicos sobre o uso de **Traxonol®** cápsulas em pacientes idosos são limitados. O uso de **Traxonol®** 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 **Traxonol®** cápsula pode estar reduzida. Portanto, a dose deve ser ajustada com base na resposta clínica destes pacientes.

Pacientes com risco de vida imediato por infecção fúngica sistêmica

Devido às propriedades farmacocinéticas (vide "Propriedades fármacocinéticas"), **Traxonol® cápsula** 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 com **Traxonol®** cápsula, e com risco de recaída, o médico deve avaliar a necessidade de 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 2,5mg/kg duas vezes ao dia. Concentrações no estado de equilíbrio > 250ng/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 **Traxonol® cápsula**, deve-se considerar a mudança para tratamento alternativo.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria C)

Traxonol® 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").

Mulheres férteis

Mulheres com potencial de engravidar utilizando **Traxonol® cápsula** devem tomar precauções contraceptivas. Contracepção altamente efetiva deve ser mantida até o próximo período menstrual após término do tratamento com **Traxonol®.**

Lactação

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 tontura, transtornos visuais e perda da audição (vide "Reações adversas"), as quais podem ocorrer em alguns casos e devem ser levadas em consideração.

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 oral em camundongos, ratos, porquinho da Índia e cães (valores DL50 de >320, >320, >160 e >200 mg/kg, respetivamente) indicam uma ampla margem de segurança (4 a 16 vezes a dose humana máxima recomendada [DHMR] de 400 mg/dia com base em mg/m2 para um peso corporal humano de 60 kg). Estudos de toxicidade dose oral repetida de três meses de duração 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 elevadas doses orais repetidas de 40 e 80 mg/kg/dia em ratos (1 e 2 vezes a DHMR com base em mg/m2/dia), 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 com 40 e 160 mg/kg/dia (1 a 4 vezes de DHMR com base em mg/m2/dia). Observaram-se discretas alterações nas células sinusoidais e vacuolização dos hepatócitos, esta última 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, machos e fêmeas, após administração de doses orais repetidas de itraconazol 30 mg/kg/dia por 13 semanas. Nenhuma toxicidade foi observada até 20 mg/kg/dia (2 vezes a DHMR com base em mg/m2/dia).

Em três estudos de toxicologia dose oral repetida em ratos (de 3, 6 e 12 meses de duração), o itraconazol induziu defeitos ósseos em doses de 10 mg/kg/dia ou mais (0,2 vezes de MRHD com base em mg/m2/dia). Os defeitos induzidos 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 dosados por via oral por 24 meses até 13 mg/kg/dia (machos) e 52 mg/kg/dia (fêmeas), ou em camundongos dosados por via oral por 23 meses até 80 mg/kg/dia (1 vez a DHMR com base em mg/m2/dia). Em ratos machos na dose

de 25 mg/kg/dia (0,6 vezes a DHMR com base em mg/m2/dia), 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 colesterolose 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 com 40 e 160 mg/kg/dia (1 e 4 vezes a DHMR com base em mg/m2/dia) e camundongos com 80 e 160 mg/kg/dia (1 e 2 vezes a DHMR com base em mg/m2/dia). Em ratos, a teratogenicidade consistiu em defeitos esqueléticos maiores; em camundongos, consistiu de encefalocele e macroglossia. A malformação esquelética observada em ratos pode ser devida a toxicidade materna. Não foram encontrados efeitos teratogênicos em coelhos até a dose oral repetida de 80 mg/kg/dia (4 vezes a DHMR com base em mg/m2/dia).

Fertilidade

Não há evidência de influência primária na fertilidade em ratos machos e fêmeas no tratamento oral de dose repetida com itraconazol até 40 mg/kg/dia (1 vez de MRHD com base em mg/m2/dia).

Imunotoxicidade

Dois estudos orais de imunotoxicidade de dose repetida de 28 dias em camundongos fêmeas indicaram que itraconazol até 10 mg/kg/dia não afetou negativamente a resposta imune, enquanto na dose claramente tóxica de 40 mg/kg/dia (0,5 vezes MRHD com base em mg/m2/dia), foi observada uma ligeira tendência para uma resposta reduzida das células formadoras de placa. Nenhum potencial imunotóxico primário foi evidenciado nesses estudos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicosegalactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Atenção: Contém sacarose (tipo de açúcar).

Atenção: Contém os corantes azul brilhante, vermelho 33, vermelho de azorrubina e vermelho 40, que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

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 fornecida uma tabela com exemplos de medicamentos que podem interagir com itraconazol, organizada por família de medicamentos para facilitar a consulta.

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 na tabela.

• 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.

. A lista de exemplos de medicamentos que interagem na tabela abaixo não é abrangente e, portanto, o rótulo de cada medicamento coadministrado com itraconazol deve ser consultado para obter informações relacionadas à via de metabolismo, vias de interação, riscos potenciais e ações específicas a serem tomadas no que diz respeito à coadministração.Os medicamentos descritos nesta tabela são baseados em estudos de interação com medicamentos, relatos de casos ou interações potenciais com base no mecanismo de interação.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
Alfabloqueadores		
alfuzosina silodosina tansulosina	alfuzosina $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] silodosina $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] 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) oxicodona sufentanila	alfentanila AUC (↑↑ a ↑↑↑↑)[a] buprenorfina $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] oxicodona $C_{máx}$ ↑, AUC ↑↑ sufentanila aumento da concentração (extensão desconhecida)[a,b]	Utilizar com cautela, monitorar as reações adversas relacionadas ao analgésico[c], pode ser necessária redução da dose de alfentanila/buprenorfina/oxicodona/sufentanila.
fentanila	fentanila IV AUC (↑↑)[a] outras formulações de fentanila: aumento da	Não recomendado durante e por 2 semanas apóstratamento com itraconazol.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
	concentração (extensão desconhecida)[a,b]	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 o 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].
disopiramida	aumento da concentração de disopiramida (↑↑)[a,b]	Contraindicado durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à disopiramida, 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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
quinidina	quinidina $C_{máx}$ ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à quinidina, 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: aumento do risco de reações adversas relacionadas à 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[c], pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou claritromicina.
delamanida trimetrexato	Aumento da concentração de delamanida (extensão desconhecida)[a,b] Aumento da concentração de trimetrexato (extensão desconhecida)[a,b]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à delamanida/trimetrexato[c], pode ser necessário redução da dose de delamanida ou do trimetrexato[c].
isoniazida rifampicina	isoniazida: redução da concentração de itraconazol (↓↓↓)[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

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
		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,b]	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[c], 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 edoxabana rivaroxabana vorapaxar	apixabana $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] edoxabana $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] rivaroxabana $C_{máx}$ (↑), AUC (↑ a ↑↑)[a] 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/edoxabana/rivaroxabana/vorapaxar.
cumarínicos (exemplo, varfarina) cilostazol	cumarínicos (exemplo, varfarina) Aumento da concentração(extensão desconhecida)[a,b] cilostazol $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas a cumarínicos/cilostazol[c], pode ser necessário redução da dose de cumarínicos/cilostazol.
dabigatrana	dabigatrana $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à dabigatrana, pode ser necessário redução da dose de dabigatrana[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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
Medicamentos anticonvulsivantes		
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 fenitoína	fenobarbital: (↓↓↓)[a,b] concentração de itraconazol fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	Não recomendado 2 semanas antes, durante o tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida.
Antidiabéticos		
repaglinida saxagliptina	repaglinida $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ 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 antiprotozoários		
arteméter lumefantrina quinina	arteméter $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] lumefantrina $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] 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 o 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 o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao isavuconazol, tais como reações adversas hepáticas, reações de hipersensibilidade e toxicidade embriofetal.
praziquantel	praziquantel $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao praziquantel[c], pode

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
		ser necessário redução da dose de praziquantel.
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 ebastina rupatadin a	bilastina $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑)[a]ebastina $C_{máx}$ ↑↑, AUC ↑↑↑ Aumento da concentração de rupatadina(↑↑↑↑)[a,b]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à bilastina/ebastina/rupatadina[c], pode ser necessário redução da dose de bilastina/ebastina/rupatadina.
mizolastina	mizolastina $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a]	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 doErgot (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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
Antineoplásicos		
bortezomibe brentuximabe vedotina bussulfano erlotinibe gefitinibe imatinibe ixabepilona nintedanibe panobinostate pemigatinibe ponatinibe ruxolitinibe sonidegibe tretinoina (oral)	bortezomibe AUC (↑)[a] brentuximabe vedotina AUC (↑)[a] bussulfano $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ erlotinibe $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑)[a] gefitinibe $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ imatinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] ixabepilona $C_{máx}$ (↔), AUC (↑)[a] nintedanibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] panobinostate $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] pemigatinibe $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ ponatinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] ruxolitinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] sonidegibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] tretinoina $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas[c] relacionadas a medicamentos antineoplásicos, pode ser necessário redução da dose dos medicamentos antineoplásicos.
vandetanibe	vandetanibe $C_{máx}$ (↔), AUC ↑	
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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
axitinibe bosutinibe cabazitaxel cabozantini beceritinibe cobimetinib e crizotinibe dabrafenibe dasatinibe docetaxel entrectinibe glasdegibe ibrutinibe lapatinibe nilotinibe olaparibe pazopanibe sunitinibe talazoparib e trabectedin a trastuzumabe entansina	axitinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] bosutinibe $C_{máx}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a]cabazitaxel $C_{máx}$ (↔), AUC (↔)[a] cabozantinibe $C_{máx}$ (↔), AUC (↑)[a]ceritinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] cobimetinibe $C_{máx}$ ↑↑, AUC ↑↑↑ crizotinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] dabrafenibe AUC (↑)[a] dasatinibe $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] docetaxel AUC (↔ a ↑↑)[a] entrectinibe $C_{máx}$ ↑, AUC ↑↑↑ glasdegibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] ibrutinibe $C_{máx}$ (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] lapatinibe $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] nilotinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] olaparibe $C_{máx}$ ↑, AUC ↑↑ pazopanibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] sunitinibe $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] talazoparibe $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ trabectedina $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] Aumento da concentração de trastuzumabeentansina (extensão desconhecida)[a,b]	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas[c] relacionadas a medicamentos antineoplásicos. Para cabazitaxel, apesar de alteração de parâmetrosfarmacocinéticos não ter atingido significânciaestatística em estudo de interação com dosereduzida 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]	

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
regorafenibe	regorafenibe AUC (↓↓ por estimativa de fração ativa)[a]	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 seu metabólito ativo (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.
mobocertinibe	mobocertinibe $C_{máx}$ ↑↑, AUC ↑↑↑	Contraindicado durante e por duas semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao mobocertinibe[c].
venetoclax	venetoclax $C_{máx}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Contraindicado para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células durante a fase de início/titulação/aumento da dose de venetoclax. Caso contrário, não é recomendado durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol.[c]
Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos		
alprazolam aripiprazol brotizolam buspirona cariprazina haloperidol midazolam (IV) perospirona quetiapina ramelteona risperidona suvorexanto zopiclona	alprazolam $C_{máx}$ ↔, AUC ↑↑ aripiprazol $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ brotizolam $C_{máx}$ ↔, AUC ↑↑ buspirona $C_{máx}$ ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ cariprazina (↑↑)[a,b] haloperidol $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ midazolam (IV) aumento da concentração ↑↑[b] perospirona $C_{máx}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑ quetiapina $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a] ramelteona $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] risperidona aumento da concentração ↑[b] suvorexanto $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] zopiclona $C_{máx}$ ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas aos antipsicóticos, ansiolíticos ou hipnóticos[c] pode ser necessário redução da dose destes medicamentos.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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]	Utilizar com cautela, contudo, consulte a bula do medicamento antiviral para ações específicas a serem tomadas.
fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	Aumento da concentração de tenofovir (extensão desconhecida)[a,b]	

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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 vaniprevir	daclatasvir $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] 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) fosamprenavir (potencializado com ritonavir)	darunavir potencializado com ritonavir: itraconazol $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] fosamprenavir potencializado com ritonavir: itraconazol $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao itraconazol, 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 nevirapina	efavirenz: itraconazol $C_{máx}$ ↓, AUC ↓ nevirapina: itraconazol $C_{máx}$ ↓, AUC ↓↓	Não recomendado nas 2 semanas antes e durante o tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida.
elbasvir/grazoprevir	elbasvir $C_{máx}$ (↔), AUC (↑)[a] grazoprevir $C_{máx}$ (↔), AUC (↑↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas com os fármacos administrados concomitantemente[c]. Consulte a bula de elbasvir/grazoprevir para ações específicas a serem tomadas.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
glecaprevir/pibrentasvir	glecaprevir $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑)[a] pibrentasvir $C_{máx}$ (↔ a ↑), AUC (↔ a ↑↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas com os fármacos administrados concomitantemente[c]. Consulte as bulas de glecaprevir/pibrentavir para ações específicas a serem tomadas.
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.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir	itraconazol $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] ombitasvir $C_{máx}$ (↔), AUC (↑)[a] paritaprevir $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] ritonavir $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] dasabuvir $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar as reações adversas relacionadas ao itraconazol e/ou aos antivirais[c], pode ser necessário reduzir a dose de itraconazol. Consulte as bulas dos medicamentos coadministrados para ações específicas a serem tomadas.
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.
Betabloqueadores		
nadolol	nadolol $C_{máx}$ ↑↑, AUC ↑↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas[c] ao nadolol. Pode ser necessário redução da dose de nadolol.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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 lercanidipino nisoldipino	felodipino $C_{máx}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑ lercanidipino AUC (↑↑↑↑)[a] 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 verapamil	Aumento da concentração da diidropiridina (extensão desconhecida)[a,b] 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 riociguate sildenafila (hipertensão pulmonar) tadalafila (hipertensão pulmonar)	alisquireno $C_{máx}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑ riociguate $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] Aumento da concentração de sildenafila/tadalafila (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[c]. Risco aumentado de reações adversas relatadas para medicamentos cardiovasculares.
bosentana guanfacina	bosentana $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] 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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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*		
dienogest e ulipristal	dienogeste $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] 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 hipercalemia e hipotensão.
finerenona	finerenona $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑↑)[a]	Contraindicado durante e por duas semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à finerenona[c].
Medicamentos gastrintestinais		
aprepitanto loperamida netupitanto	aprepitanto AUC (↑↑↑)[a] loperamida $C_{máx}$ ↑↑, AUC ↑↑ 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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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 **Traxonol®** 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

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
		ser reduzida.
Imunossupressores		
budesonida ciclesonida ciclosporina dexametasona fluticasona metilprednisolona tacrolimo tensirolimo	budesonida (inalação) $C_{máx}$ ↑, AUC ↑↑ budesonida (outras formas) aumento da concentração (extensão desconhecida)[a,b] ciclesonida (inalação) $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] ciclosporina (IV) aumento da concentração ↔ a ↑[b] ciclosporina (outras formas) aumento da concentração (extensão desconhecida)[a,b] dexametasona $C_{máx}$ ↔ (IV) ↑ (oral), AUC ↑↑ (IV, oral) fluticasona (inalação) aumento da concentração ↑↑[b] fluticasona (nasal) aumento da concentração (↑)[a,b] metilprednisolona (oral) $C_{máx}$ ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ metilprednisolona (IV) AUC ↑↑ tacrolimo (IV) aumento da concentração ↑[b] tacrolimo (oral) $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] tensirolimo (IV) $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas[c] a imunossupressores. Pode ser necessário redução da dose de imunossupressores.
everolimo sirolimo (rapamicina)	everolimo $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] 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[c].
voclosporina	voclosporina $C_{máx}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a]	Contraindicado durante e por duas semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à voclosporina[c].

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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 sinvastatina	lovastatina $C_{máx}$ ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ 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, monitorizar 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 tricíclicos e relacionados		
reboxetina venlafaxina	reboxetina $C_{máx}$ (↔), AUC (↑)[a] venlafaxina $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas[c] à reboxetina/venlafaxina. Pode ser necessário redução da dose de reboxetina/venlafaxina.
Medicamentos urológicos		
avanafila	avanafila $C_{máx}$ (↑↑), 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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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 vardenafila	darifenacina $C_{máx}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑ a ↑↑↑↑)[a] 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 imidafenacina oxibutinina sildenafila (disfunção erétil) tadalafila (disfunção erétil e hiperplasia benigna prostática) tolterodina udenafila	Aumento da concentração da dutasterida (extensão desconhecida)[a,b] imidafenacina $C_{máx}$ ↑, AUC ↑ Aumento da concentração da oxibutinina ↑[b] sildenafila $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑↑)[a] tadalafila $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a] tolterodina $C_{máx}$ (↑ a ↑↑), AUC (↑↑)[a] em metabolizadores fracos da CYP2D6 udenafila $C_{máx}$ (↑), AUC (↑↑)[a]	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 sildenafila e tadalafila, vide também 'Medicamentos cardiovasculares', 'Medicamentos diversos e outras substâncias').
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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
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) cabergolina canabinoide cinacalcete	alitretinoína $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a] cabergolina $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑)[a] Aumento da concentração do canabinoide(extensão desconhecida, mas provável (↑↑)[a]) 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.
valbenazina	valbenazina Cmax (↑), AUC (↑↑)[a]	Use com cautela, monitore reações adversas[c] relacionadas à valbenazina, é necessária a redução da dose de valbenazina.
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

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
		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,b]	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas aos alcaloides do Ergot, como ergotismo. (vide também 'Medicamentos para enxaqueca').
galantamina	galantamina $C_{máx}$ (↑), AUC (↑)[a]	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas[c] à galantamina. Pode ser necessário redução da dose de galantamina.
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 (↑↑)[a] lumacaftor $C_{máx}$ (↔), AUC (↔)[a] 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.

Exemplos de Classes terapêuticas	**Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)**	**Comentários clínicos (vide acima para informações adicionais)**
Antagonistas do receptor de vasopressina		
conivaptana tolvaptana	conivaptana $C_{máx}$ (↑↑), AUC (↑↑↑↑)[a] 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.

* Os inibidores da CYP3A4 (incluindo o itraconazol) podem aumentar as concentrações sistêmicas de hormônios contraceptivos.

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 reações adversas relacionadas ao medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Traxonol® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC), protegido da luz e umidade.

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.

Características físicas e organolépticas:

Traxonol® apresenta-se na forma de cápsula gelatinosa dura N°0, sendo corpo rosa transparente e tampa azul transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Traxonol® deve ser administrado por via oral.

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

Indicação ginecológica		
INDICAÇÃO	**DOSE**	**DURAÇÃO DO TRATAMENTO**
Tratamento de candidíase vulvovaginal	200 mg duas vezes ao dia ou 200 mg uma vez ao dia	1 dia ou 3 dias
Indicações dermatológicas/mucosas/oftalmológicas		
INDICAÇÃO	**DOSE**	**DURAÇÃO DO TRATAMENTO**
Tratamento de dermatomicose	200 mg uma vez ao dia ou 100 mg uma vez ao dia	7 dias ou 15 dias
Tratamento de dermatomicose em 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
Tratamento de pitiríase versicolor	100 mg duas vezes ao dia ou 200 mg uma vez ao dia	7 dias
Tratamento de candidíase oral	100 mg uma vez ao dia	15 dias
Tratamento de 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	

	Pulsoterapia consiste na administração de duas cápsulas (200mg duas vezes ao dia) durante uma semana. Recomenda-se dois pulsos para infecções nas unhas das mãos e três pulsos para infecções nas 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				

Onicomicose **Tratamento contínuo**	Dose	Duração do tratamento
Unhas do pé com ou sem envolvimento das unhas da mão	200mg 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 a descontinuação do tratamento das infecções cutâneas e 6 a 9 semanas após a descontinuação das infecções das unhas.

Micoses sistêmicas			
Indicação	**Dose**	**Duração Média do Tratamento [1]**	**Observações**
Tratamento de aspergilose	200mg uma vez ao dia.	2 – 5 meses	Aumentar a dose para 200mg duas vezes ao dia em caso de doença invasiva ou disseminada.
Tratamento de Candidíase	100 - 200mg uma vez ao dia	3 semanas – 7 meses	Aumentar a dose para 200 mg duas vezes ao dia em caso de doença invasiva ou disseminada.
Profilaxia de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos com neutropenia grave	200mg uma vez ao dia.	Até recuperação imune[2]	Iniciar 1-3 dias antes ou no início da quimioterapia até a melhora da neutropenia
Tratamento de Criptococose não-meningeana	200mg uma vez ao dia	2 meses -1 ano	

Tratamento de meningite criptocócica	200mg duas vezes ao dia		
Meningite criptocócica (terapia de manutenção apenas em pacientes com AIDS)	200mg uma vez ao dia	Até recuperação imune[2]	
Tratamento de histoplasmose	200mg uma vez ao dia ou 200mg duas vezes ao dia	8 meses	
Histoplasmose (terapia de manutenção apenas em pacientes com AIDS)	200mg uma vez ao dia ou 200mg duas vezes ao dia	Até recuperação imune[2]	
Talaromicose (anteriormente, Peniciliose) (terapia de manutenção apenas em pacientes com AIDS)	200mg uma vez ao dia ou 200mg duas vezes ao dia	Até recuperação imune[2]	
Tratamento de blastomicose	100mg uma vez ao dia ou 200mg duas vezes ao dia	6 meses	
Tratamento de esporotricose linfocutânea e cutânea	100mg ou 200 mg uma vez ao dia (lesões localizadas) ou 200mg duas vezes ao dia (lesões extensas)	3 a 6 meses	
Tratamento de esporotricose extracutânea	200mg duas vezes ao dia	12 meses	
Tratamento de paracoccidioidomicose	100mg uma vez ao dia	6 meses	Dados de eficácia de **Traxonol®** cápsulas nesta dose para o tratamento de paracoccidioidomicose em pacientes com AIDS não estão disponíveis.

Tratamento de cromomicose	200mg uma vez ao dia	6 meses	

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

[2] A duração do tratamento deve basear-se no estado da recuperação imunitária.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Dados clínicos sobre segurança e eficácia de **Traxonol®** em pacientes pediátricos são limitados. O uso de **Traxonol®** em pacientes pediátricos não é recomendado, (vide "Advertências e Precauções").

Pacientes idosos

Dados clínicos sobre o uso de **Traxonol®** em pacientes idosos são limitados. O uso de **Traxonol®** 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 levado 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").

Insuficiência hepática

São limitados os dados disponíveis sobre 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").

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 ajuste de dose pode ser necessário.

Acidez gástrica diminuída

Em pacientes com acidez gástrica diminuída, recomenda-se administrar as cápsulas de **Traxonol®** com uma bebida ácida (como um refrigerante não dietético, à base de cola) (vide "Advertências e Precauções").

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

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas em 107 estudos clínicos

Classe de sistema / órgão Reação adversa	itraconazol cápsulas % (N= 8499)
Distúrbios do sistema nervoso	
Cefaleia	1,6
Distúrbios gastrintestinais	
Náusea	1,6
Dor abdominal	1,3

Reações adversas que ocorreram em < 1% dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas nestes estudos clínicos estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas em 107 estudos clínicos

Classe do 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, hipoestasia, 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 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

A seguir, a lista de reações adversas adicionais associadas ao **Traxonol®** reportadas nos estudos clínicos de itraconazol solução oral e/ou itraconazol intravenoso, excluindo a reação adversa “Inflamação no local da aplicação”, que é específico da via de administração injetável.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: granulocitopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reações anafiláticas.

Distúrbios nutricionais e de metabolismo: hiperglicemia, hipercalemia, hipocalemia, hipomagnesemia.

Distúrbios psiquiátricos: confusão mental.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia periférica, tontura, sonolência.

Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca, insuficiência ventricular esquerda, taquicardia.

Distúrbios vasculares: hipertensão, hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: edema pulmonar, disfonia, tosse.

Distúrbios gastrintestinais: distúrbio gastrintestinal.

Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática, hepatite, icterícia.

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea eritematosa, hiperidrose.

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo: mialgia, artralgia.

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal, incontinência urinária.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: edema generalizado, edema de face, dor no peito, febre, dor, fadiga, calafrios.

Exames laboratoriais: aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de fosfatase alcalina, aumento de lactato desidrogenase, aumento de ureia, aumento de gama-glutamiltrasnferase, aumento de enzimas hepáticas, análise de urina anormal.

Experiência de pós-comercialização

Em adição às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas anteriormente, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência de pós-comercialização (vide Tabela 3). As frequências são fornecidas utilizando a seguinte convenção:

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

Na Tabela 3, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência baseada em taxas de relatos espontâneos.

Tabela 3. Reações adversas identificadas durante a experiência de pós-comercialização com Traxonol® 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 endócrinos	Pseudoaldosteronismo
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 e Bradicardia
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 pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Em geral, os eventos adversos relatados com superdose foram consistentes com aqueles relatados com o uso do **Traxonol®**. (vide "Reações adversas").

Tratamento

No caso de superdose, devem ser adotadas medidas de suporte.

É aconselhável contatar um centro de controle de intoxicações para determinar as mais recentes recomendações para o manuseio de uma superdose.

Traxonol® 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS

Registro 1.5423.0009

Registrado e Produzido por:

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis – GO

www.geolab.com.br

CNPJ: 03.485.572/0001-04

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/05/2024.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
29/08/2014	0718801/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2014	0718801/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2014	Versão Inicial	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15
05/02/2015	0116416/15-3	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2015	0116416/15-3	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2015	6. Interações Medicamentosas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
12/08/2015	0715990/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2015	0715990/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2015	- Composição 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
08/10/2015	0895553/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	08/10/2015	0895553/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	08/10/2015	Adequação a Intercambialidade	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
30/06/2017	1329090/17-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1329090/17-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	Alteração da bula do Paciente	-	-
04/04/2016	1453408/16-8	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2016	1453408/16-8	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2016	Forma farmacêutica e apresentações	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250 (EMB HOSP)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2017	1329090/17-8	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1329090/17-8	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250 (EMB HOSP)
28/12/2017	2326523/17-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2017	2326523/17-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2017	5. Advertências e precauções 10. Superdose	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250
01/05/2018	0345158/18-5	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/05/2018	0345158/18-5	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/05/2018	Dizeres Legais	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250

20/11/2018	1099330/18-4	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2018	1099330/18-4	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2018	3 Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250
05/08/2019	1930793/19-4	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2019	1930793/19-4	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2019	1.Indicações 2. Resultados e eficácia 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250
24/05/2022	4198605/22-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2022	4198605/22-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2022	6. Interações medicamentosas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250
19/12/2022	5066797/22-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2022	5066797/22-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2022	6. Interações medicamentosas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15

07/07/2023	0701026/23-5	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2023	0701026/23-5	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2023	4. Contraindicações 6. Interações medicamentosas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
30/10/2023	1189287/23-4	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2023	1189287/23-4	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2023	1. Indicações 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
24/04/2024	0539954/24-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2024	0539954/24-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2024	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
19/08/2024	1134838/24-7	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2024	1134838/24-7	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2024	Adequações a RDC768/22 – 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15

09/09/2024	1239192/24-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2024	1239192/24-0	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2024	Composição 5. Advertências e Precauções	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15