

**Sporanox®**

**itraconazol**

## **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Cápsulas em embalagens contendo 4, 10, 15 ou 28 cápsulas.

### **USO ADULTO**

#### **USO ORAL**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula contém 100 mg de itraconazol.

Excipientes: dióxido de titânio, dissulfonato sódico de indigotina, eritrosina sódica, hipromelose, gelatina, núcleos individualizados e polietilenoglicol.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Nas infecções de pele as lesões irão desaparecer completamente apenas em algumas semanas após o término do tratamento. **Sporanox®** mata o fungo propriamente, mas a lesão desaparece junto com o crescimento da pele sadia.

As lesões das unhas desaparecem apenas 6 a 9 meses após o final do tratamento uma vez que **Sporanox®** apenas mata o fungo, havendo necessidade da unha crescer para a cura ser observada. Portanto, não se preocupe se você não notar melhora durante o tratamento: o medicamento permanecerá na unha por vários meses exercendo seu efeito.

#### **POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

**Sporanox®** é indicado no tratamento de infecções fúngicas (micoses) dos olhos, boca, unhas, pele, vagina e órgãos internos.

#### **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Contra-indicações**

Não utilize **Sporanox®**:

- se você for alérgico ao itraconazol ou a qualquer um dos componentes do medicamento;
- se você estiver grávida (a menos que seu médico saiba que você está grávida e decida que você precisa tomar **Sporanox®**);

**CONFIDENCIAL**

- se você estiver em idade fértil, você deve tomar precauções contraceptivas adequadas para ter certeza que não engravidará enquanto estiver tomando **Sporanox®**. Como **Sporanox®** permanece no organismo por algum tempo após o término do tratamento, você deve continuar com as medidas contraceptivas até a próxima menstruação após o final do tratamento com **Sporanox®** cápsulas;
- se você possui insuficiência cardíaca (também chamada de insuficiência cardíaca congestiva ou ICC) **Sporanox®** pode agravar a doença. Caso seu médico decida que você deva utilizar **Sporanox®** mesmo que você tenha essa condição, procure auxílio médico imediatamente se você tiver falta de ar, ganho de peso inesperado, inchaço das pernas, fadiga não usual ou começar a acordar durante a noite.

Você também não deve utilizar os medicamentos abaixo, enquanto estiver utilizando **Sporanox®**:

- certos medicamentos para alergia, como terfenadina, astemizol e mizolastina;
- certos medicamentos utilizados no tratamento de angina (dor no peito em ardência) e pressão alta, chamados bepridil e nisoldipino.
- cisaprida, um medicamento utilizado para certos problemas digestivos;
- certos medicamentos que reduzem o colesterol (ex.: sinvastatina e lovastatina);
- certos comprimidos para dormir (midazolam e triazolam);
- pimozida e sertindol, medicamentos para distúrbios psicóticos;
- levacetilmetadol, um medicamento usado no tratamento da dependência a opióides;
- alcalóides derivados do Ergot, como diidroergotamina e ergotamina, usados no tratamento da enxaqueca;
- alcalóides derivados do Ergot, como ergometrina (ergonovina) e metilergometrina (metilergonovina), usada para controle do sangramento e da manutenção da contração uterina após o parto;
- certos medicamentos utilizados no tratamento de irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina e dofetilida.

### **Advertências**

Informe seu médico se você estiver usando qualquer outro medicamento, pois o uso em conjunto com alguns medicamentos pode ser prejudicial.

#### *Crianças*

**Sporanox®** não deve ser usado em crianças, somente em casos excepcionais prescritos pelo médico.

#### *Problemas de fígado*

Você deve informar ao seu médico se possui algum problema de fígado, pois pode ser necessário adaptar a dose de **Sporanox®**. Você deve parar de tomar **Sporanox®** e

procurar seu médico imediatamente se qualquer dos seguintes sintomas aparecer durante o tratamento com **Sporanox®**: falta de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, dor abdominal ou urina muito escura.

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

#### *Problemas de coração*

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

#### *Problemas de rim*

Você deve informar ao seu médico se possui algum problema no rim, pois pode ser necessário adaptar a dose de **Sporanox®**.

Se você apresentar qualquer sensação incomum de formigamento, dormência ou fraqueza em suas mãos ou pés enquanto estiver tomando **Sporanox®**, deve informar ao seu médico imediatamente.

Se no passado você apresentou reação alérgica a outro antifúngico, deve informar ao seu médico.

Se você for neutropênico (apresentar número de leucócitos neutrófilos sangüíneos abaixo do normal), transplantado ou tiver AIDS, avise seu médico, pois pode ser necessário ajustar a dose de **Sporanox®**.

#### ***Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas***

Não há problema, desde que você não sinta tonturas.

#### ***Gravidez e Amamentação***

Você não deve usar **Sporanox®** durante a gravidez e amamentação. Se você está em idade que pode engravidar, tome medidas contraceptivas adequadas para não ficar grávida enquanto estiver tomando o medicamento.

Como **Sporanox®** permanece no organismo durante algum tempo após o término do tratamento, você deve continuar a usar algum método anticoncepcional até o próximo ciclo menstrual depois da interrupção do **Sporanox®**.

Você deve informar ao médico se está amamentando, pois pequenas quantidades do medicamento podem estar presentes no leite materno.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Precauções**

Você deve tomar **Sporanox®** imediatamente após uma refeição completa. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras com um pouco de água.

Deve haver acidez estomacal suficiente para garantir que **Sporanox®** seja apropriadamente absorvido pelo organismo. Desta forma, antiácidos devem ser tomados somente duas horas após a ingestão de **Sporanox®**. Se você usa medicamentos que interrompem a produção estomacal de ácido, deve tomar **Sporanox®** junto com refrigerantes a base de cola. Se tiver dúvida, consulte seu médico.

### **Interações Medicamentosas**

Você deve comunicar ao seu médico quais os medicamentos que você está usando no momento. Em particular, você não deve tomar alguns medicamentos ao mesmo tempo e, se isto ocorrer, algumas adaptações serão necessárias, em relação à dose, por exemplo.

Exemplos de medicamentos que você não deve tomar enquanto você utiliza **Sporanox®**:

- certos medicamentos para alergia, como terfenadina, astemizol e mizolastina;
- certos medicamentos para angina ou pressão alta, chamados bepridil ou nisoldipino;
- cisaprida, um medicamento utilizado para certos problemas digestivos;
- certos medicamentos que reduzem o colesterol (ex.: sinvastatina e lovastatina);
- certos comprimidos para dormir (midazolam e triazolam);
- pimozida e sertindol, medicamentos para distúrbios psicóticos;
- levacetilmetadol, um medicamento usado no tratamento da dependência a opióides;
- alcalóides derivados do Ergot, como diidroergotamina e ergotamina, usados no tratamento da enxaqueca;
- alcalóides derivados do Ergot, como ergometrina (ergonovina) e metilergometrina (metilergonovina), usada para controlar o sangramento e manter a contração uterina após o parto;
- certos medicamentos utilizados no tratamento de irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina e dofetilida.

A ação de **Sporanox®** pode ser bastante diminuída por alguns medicamentos. Isto se aplica particularmente a alguns medicamentos usados para tratar epilepsia (por exemplo: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e tuberculose (por exemplo: rifampicina, rifabutina e isoniazida). Portanto, você sempre deve informar seu médico se estiver usando qualquer um destes medicamentos para que medidas apropriadas possam ser adotadas.

**CONFIDENCIAL**

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

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

Se estiver tomando qualquer um destes medicamentos, comunique ao seu médico.

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

**Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

### Aspecto Físico

As cápsulas de **Sporanox®** são de gelatina, de cor azul opaco e rosa transparente e preenchidas por pequenas esferas de cor creme que contém itraconazol.

### Características Organolépticas

Não se aplica.

### Dosagem

A dose e a duração do tratamento dependem do tipo de fungo e do local de infecção. Seu médico vai informá-lo exatamente o que fazer.

As seguintes doses são utilizadas com maior frequência:

<b>INDICAÇÃO</b>	<b>DOSE DIÁRIA</b>	<b>DURAÇÃO</b>
<b>Micose vaginal</b>	200 mg (2 cápsulas) pela manhã e à noite	1 dia
<b>Micose de pele</b>	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	7 dias
	ou 100 mg (1 cápsula) uma vez ao dia	2 semanas *
* Se a micose ocorrer na palma das mãos ou na planta dos pés, a dose será de 2 cápsulas, duas vezes ao dia por 7 dias .		
<b>Micose oral</b>	100 mg (1 cápsula) uma vez ao dia	2 semanas
<b>Infecção ocular</b>	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	2 semanas
<b>Infecção sistêmica</b>	100 - 400 mg (1 - 4 cápsulas) diariamente	Períodos prolongados
<b>Micose nas unhas:</b> dependendo da sua necessidade, seu médico escolherá entre um tratamento contínuo ou por ciclos (Pulsoterapia).		
Tratamento contínuo para micoses nas unhas dos pés	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	3 meses
Pulsoterapia	200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia	1 semana **
** Após isso, interromper o tratamento por 3 semanas. Então, o ciclo é repetido, uma vez para as lesões das unhas das mãos e duas vezes para as lesões das unhas dos pés (com ou sem lesões nas unhas das mãos) (Veja a tabela abaixo).		

	PULSOTERAPIA									
	Semanas de tratamento									
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Apenas as unhas das mãos	Tomar 2 cápsulas 2 vezes ao dia	Não tomar <b>Sporanox®</b>			Tomar 2 cápsulas 2 vezes ao dia	Interromper o tratamento				
Unhas dos pés com ou sem envolvimento das unhas das mãos	Tomar 2 cápsulas 2 vezes ao dia	Não tomar <b>Sporanox®</b>			Tomar 2 cápsulas 2 vezes ao dia	Não tomar <b>Sporanox®</b>		Tomar 2 cápsulas 2 vezes ao dia	Interromper o tratamento	

Se você tiver micoses de pele, as lesões vão desaparecer completamente somente algumas semanas após o final do tratamento. Isto é típico das lesões causadas por fungos: o medicamento elimina o fungo, mas a lesão somente desaparece com o surgimento de uma pele saudável.

As lesões de unhas desaparecem apenas após 6 a 9 meses do final do tratamento, uma vez que o medicamento elimina apenas o fungo. A unha afetada precisa crescer novamente, o que ocorre em alguns meses. Então, não se preocupe se você não observar melhora durante o tratamento: o medicamento permanece agindo em suas unhas por vários meses. Portanto, você só deve interromper o tratamento conforme prescrito por seu médico.

Se você tiver infecções de órgãos internos, pode ser necessário tomar doses altas por longos períodos.

Você deve sempre seguir as instruções do seu médico, pois ele pode adaptar o tratamento de acordo com as suas necessidades.

### Como usar

Você deve tomar **Sporanox®** imediatamente após uma refeição. As cápsulas devem ser tomadas inteiras com auxílio de água.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

**Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

**CONFIDENCIAL**

Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis: dor de cabeça, queda de cabelo, tonturas, enjôo e vômito, fraqueza muscular, dor nas articulações (dor nas juntas), desconforto gástrico, dor abdominal, diarreia e constipação (redução na frequência ou quantidade da defecação), distúrbios menstruais, disfunção erétil, sabor desagradável

A ocorrência de alergia ao **Sporanox®** é rara e se manifesta, por exemplo, pela falta de ar e dificuldade de respirar e/ou rosto inchado, irritação da pele, coceira e urticária. Contate seu médico imediatamente se ocorrer reações alérgicas graves, Muito raramente hipersensibilidade à luz solar, sensação de formigamento dos membros ou lesão grave de pele. Se algum desses sintomas ocorrerem pare de tomar **Sporanox®** e contate seu médico imediatamente.

Você deve informar imediatamente ao seu médico se apresentar falta de ar, aumento de peso inesperado, inchaço das pernas, fadiga não usual ou se você começar a acordar durante a noite.

Um ou mais dos sintomas a seguir relacionados a distúrbios hepáticos podem aparecer, embora pouco frequentes: falta de apetite, náusea, vômito, cansaço, dor abdominal, icterícia, urina muito escura e fezes claras.

Em tais casos, você deve parar de tomar **Sporanox®** e avisar seu médico imediatamente.

Caso sua visão fique embaçada ou você comece a enxergar duplicado ou a ter zumbido no ouvido ou se você perder a capacidade de controlar a urina ou urinar mais que o habitual, informe seu médico.

Você deve informar seu médico sobre qualquer outro efeito indesejável que ocorrer durante o tratamento com **Sporanox®**.

## **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Se você tomar uma grande quantidade do medicamento acidentalmente, deve procurar um médico imediatamente.

## **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você deve conservar **Sporanox®** cápsulas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) protegido da luz e umidade.

## **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

**CONFIDENCIAL**

**Sporanox®** (itraconazol), um derivado triazólico, apresenta um amplo espectro de ação.

Estudos *in vitro* demonstraram que o itraconazol inibe o crescimento de um amplo espectro de fungos patogênicos aos seres humanos em concentrações que variam geralmente entre = 0,025 e 0,8 mcg/mL. Estes incluem:

Dermatófitos (*Trichophyton* spp, *Microsporum* spp, *Epidermophyton floccosum*), leveduras (*Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp, *Trichosporon* spp, *Geotrichum* spp, *Candida* spp, incluindo *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*), *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp, *Cladosporium* spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffe* e uma variedade de outras leveduras e fungos.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis* são geralmente as espécies de *Candida* menos susceptíveis, sendo que algumas cepas isoladas demonstraram resistência inequívoca ao itraconazol *in vitro*.

Os principais tipos de fungos que não são inibidos pelo itraconazol são *Zygomycetes* (por exemplo, *Rhizopus* spp, *Rhizomucor* spp, *Mucor* spp e *Absidia* spp), *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp, e *Scopulariopsis* spp.

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

## **Propriedades Farmacocinéticas**

### *Características farmacocinéticas gerais*

A farmacocinética do itraconazol tem sido investigada em indivíduos saudáveis, populações especiais e em pacientes após dose única ou múltipla. Em geral, o itraconazol é bem absorvido. Os picos de concentração plasmática são atingidos 2 a 5 horas após administração oral. O itraconazol sofre metabolismo hepático extenso e origina diversos metabólitos. O principal metabólito é o hidróxi-itraconazol, cuja concentração plasmática é aproximadamente o dobro do fármaco inalterado. A meia-vida terminal do itraconazol é cerca de 17 horas após uma dose única e aumenta para 34 a 42 horas com doses repetidas. A farmacocinética do itraconazol é caracterizada pela não-linearidade e, conseqüentemente, demonstra acúmulo plasmático após administração de doses múltiplas. As concentrações no estado estacionário são atingidas em 15 dias, com valores de  $C_{\text{máx}}$  de 0,5 mcg/mL, 1,1 mcg/mL e 2,0 mcg/mL que correspondem à administração oral de 100 mg dose única, 200 mg dose única e 200 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Uma vez terminado o tratamento, a concentração plasmática de itraconazol diminui a uma concentração quase indetectável em 7 dias. O "clearance" do itraconazol diminui em doses

maiores devido ao mecanismo de saturação do seu metabolismo hepático. O itraconazol é excretado como metabólito inativo na urina (~35%) e nas fezes (~54%).

#### *Absorção*

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

#### *Distribuição*

A maior parte do itraconazol disponível no plasma está ligada à proteína (99,8%), sendo a albumina a principal proteína de ligação (99,6% para o hidróxi-metabólito). Também há afinidade considerável por lipídios. Apenas 0,2% do itraconazol presente no plasma está na forma livre. O itraconazol está distribuído em um volume corpóreo aparentemente grande (~700L), sugerindo extensiva distribuição nos tecidos: as concentrações encontradas nos pulmões, rim, fígado, ossos, estômago, baço e músculos foram 2 a 3 vezes maiores do que as concentrações correspondentes no plasma. A proporção plasmática encontrada no cérebro em relação ao plasma foi de aproximadamente 1.

A captação nos tecidos queratinizados, particularmente na pele, mostrou ser até 4 vezes maior do que no plasma.

#### *Metabolismo*

**Sporanox®** (itraconazol) é extensivamente metabolizado no fígado, transformando-se em grande número de metabólitos. O principal metabólito é o hidróxi-itraconazol, que apresenta, *in vitro*, uma atividade antifúngica comparável à do itraconazol. As concentrações plasmáticas do hidróxi-metabólito são aproximadamente duas vezes em relação às daquelas do itraconazol.

Como demonstrado nos estudos *in vitro*, CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do itraconazol.

#### *Excreção*

Cerca de 35% do itraconazol é excretado através de metabólitos inativos na urina em uma semana e cerca de 54% é excretado com as fezes. A excreção renal do fármaco não-metabolizado é menor do que 0,03% da dose ingerida, ao passo que a excreção fecal do fármaco inalterado varia entre 3 e 18% da dose administrada. Como a redistribuição do itraconazol a partir dos tecidos queratinizados é aparentemente desprezível, a eliminação do itraconazol destes tecidos está relacionada à regeneração epidérmica. Ao contrário do plasma, a concentração na pele permanece por 2 a 4 semanas após o término de um tratamento de 4 semanas de duração e na queratina das unhas - onde o itraconazol pode ser detectado já com uma semana de tratamento - por, pelo menos, seis meses após o final de um tratamento de 3 meses.

### **População especial**

#### **Insuficiência hepática**

O itraconazol é predominantemente metabolizado pelo fígado. A dose única oral (cápsula de 100 mg) administrada em 12 pacientes com cirrose e 6 indivíduos saudáveis controle; C<sub>máx</sub>, AUC e meia-vida final de itraconazol foram mensurados em ambos os grupos e comparados. O C<sub>máx</sub> médio de itraconazol foi significativamente reduzido (para 47%) em pacientes com cirrose. A meia-vida média de eliminação foi prolongada quando comparada com indivíduos sem insuficiência hepática (37 contra 16 horas, respectivamente). A exposição geral ao itraconazol baseada na AUC foi similar em pacientes com cirrose e indivíduos saudáveis. Dados sobre o uso prolongado de itraconazol em pacientes com cirrose não estão disponíveis.

#### **Insuficiência renal**

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal; deve ser administrado com cautela em pacientes desta população.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Dermatofitoses**

Em um estudo multicêntrico envolvendo 2.741 pacientes com infecções por dermatófitos, no qual os pacientes foram tratados durante 15 ou 30 dias com 100 mg diários de itraconazol, 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. A duração mediana para o início da melhora clínica foi de 7 a 8 dias.<sup>1</sup>

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

### **Criptococose**

Foi descrito o uso de itraconazol 200 mg duas vezes/dia em 48 pacientes com infecções criptocócicas. Entre os 28 pacientes avaliáveis com meningite criptocócica, 24 tinham AIDS. Dezoito dos 28 pacientes obtiveram resposta completa (resolução clínica e culturas

do líquido negativas); seis pacientes tiveram resposta parcial e em quatro a terapia falhou. Respostas parciais ou falhas estavam associadas com falhas de tratamentos antifúngicos prévios, doença grave, baixas concentrações séricas de itraconazol ou resistência do microrganismo.<sup>1</sup>

### **Aspergilose**

Aspergilose invasiva é mais freqüentemente observada em pacientes imunocomprometidos e está associada com alta morbidade e mortalidade. Em três séries, um total de 54 pacientes com aspergilose invasiva foi tratado com 100 a 400 mg diários de itraconazol. Praticamente todos os pacientes estavam imunocomprometidos. No geral, 42 pacientes foram considerados curados após o tratamento com itraconazol.<sup>1</sup>

Em uma visão geral e experiências utilizando itraconazol para tratar micoses sistêmicas, 78% dos pacientes (n = 60) diagnosticados com aspergilose invasiva obtiveram melhora através do tratamento com itraconazol, 53% ficaram curados ou melhoraram significativamente e 25% obtiveram uma melhora moderada, com doses diárias de 200 mg por um período de duração de 4 meses.<sup>2</sup>

### **Blastomicose**

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

### **Paracoccidioidomicose**

Entre 51 pacientes tratados com itraconazol 50 ou 100 mg diários durante 6 a 12 meses, foi observada cura clínica ou significativa melhora dos sintomas em 100% deles.<sup>1</sup>

### **Pitiríase versicolor**

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

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

### **Candidíase vaginal**

Um estudo multicêntrico, simples-cego, randomizado com um grupo paralelo foi realizado utilizando itraconazol 200 mg 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.<sup>5</sup>

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

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

### **Candidíase oral e esofágica**

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

### **Onicomicoses**

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

### **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 **Sporanox®** (200-400 mg diários) durante uma média de 9 meses. O sucesso da terapia foi observado em 81% dos pacientes. Todos os pacientes com a forma disseminada crônica, com envolvimento mediastinal ou nódulo parenquimatoso pulmonar, ou ambos, foram curados.<sup>10</sup>

A eficácia de **Sporanox®** foi avaliada em 27 pacientes adicionais portadores de AIDS com histoplasmose disseminada confirmada. Onze pacientes apresentavam reações sorológicas positivas. Os pacientes foram tratados com 200 mg diários (24 pacientes) ou 400 mg diários (3 pacientes) durante 6 meses e aqueles considerados curados após terapia de indução, foram mantidos com 100 mg/dia de **Sporanox®** como terapia de supressão. Em geral, 85% dos pacientes responderam a terapia.<sup>11</sup>

### **Esporotricose**

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

### **Referências**

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

## INDICAÇÕES

**Sporanox®** (itraconazol) é indicado para o tratamento das seguintes patologias:

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

## CONTRA-INDICAÇÕES

**Sporanox®** (itraconazol) cápsulas é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco ou aos excipientes da formulação.

A co-administração dos fármacos mencionados a seguir é contra-indicada com **Sporanox®** cápsulas (Veja o item "Interações Medicamentosas"):

- substratos metabolizados pelo CYP3A4 que podem prolongar o intervalo QT, por exemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol e terfenadina são contra-indicados com **Sporanox®** cápsulas. A co-administração pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes substratos, que pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a raras ocorrências de Torsade de Pointes;
- inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pela CYP3A4 como a lovastatina e a sinvastatina;
- triazolam e midazolam oral;
- alcalóides derivados do Ergot como diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina).
- nisoldipino

**Sporanox®** cápsulas não pode ser administrado em pacientes com evidências de disfunção ventricular como insuficiência cardíaca congestiva ou com histórico de

insuficiência cardíaca congestiva, exceto em tratamento em que o paciente corra risco de morte imediato e em caso de outras infecções graves. (Ver item Advertências).

**Sporanox®** cápsulas não deve ser administrado durante a gravidez (exceto nos casos de risco de vida) (Veja o item "Advertências - Gravidez").

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

### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

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

### **POSOLOGIA**

Veja posologia nas tabelas a seguir:

<b>INDICAÇÃO</b>	<b>DOSE DIÁRIA</b>	<b>DURAÇÃO</b>
Candidíase vaginal	200 mg (2 cápsulas) pela manhã e à noite	1 dia
Pitiríase versicolor	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	5 dias
<i>Tinea corporis e Tinea cruris</i>	200 mg (2 cápsulas)	7 dias
	ou 100 mg (1 cápsula)	15 dias
<i>Tinea pedis e Tinea manuum</i>	200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia	7 dias
	ou 100 mg (1 cápsula) uma vez ao dia	15 dias
Nos casos com lesões nas regiões altamente queratinizadas, como palma das mãos e planta dos pés, recomenda-se o tratamento adicional por mais 2 semanas .		
Candidíase oral	100 mg (1 cápsula)	15 dias
Em alguns pacientes imunodeprimidos, por exemplo com neutropenia, portadores do vírus HIV ou transplantados, a biodisponibilidade oral do itraconazol pode estar diminuída. Portanto, pode ser necessário dobrar as doses.		
Ceratite micótica	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	15 dias
Onicomicose		
- Tratamento contínuo	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	3 meses
- Pulsoterapia *	Veja o quadro abaixo	
* A pulsoterapia consiste na administração de 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia durante 7 dias. Recomendam-se dois pulsos para infecções das unhas das mãos e três pulsos para infecções das unhas dos pés. Os tratamentos em pulso são sempre separados		

por intervalo de 3 semanas sem medicamento. A resposta clínica será evidente a medida que a unha crescer após a descontinuação do tratamento.

### Pulsoterapia

Local atingido	Semanas								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Unhas do pé com ou sem envolvimento da unha da mão	Pulso 1	Semanas livres de itraconazol			Pulso 2	Semanas livres de itraconazol			Pulso 3
Unhas da mão apenas	Pulso 1	Semanas livres de itraconazol			Pulso 2				

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

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

INDICAÇÃO	DOSE	DURAÇÃO MÉDIA	OBSERVAÇÕES
Aspergilose	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia.	2 - 5 meses	Aumentar a dose para 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia em caso de doença invasiva ou disseminada.
Candidíase	100 - 200 mg (1 - 2 cápsulas) uma vez ao dia	3 semanas - 7 meses	
Criptococose não-meningeana	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia	2 meses - 1 ano	Terapia de manutenção (casos meníngeos): uma vez ao dia
Meningite criptocócica	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia		
Histoplasmose	200 mg (2 cápsulas) uma vez ao dia - 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia	8 meses	
Esporotricose	100 mg (1 cápsula)	3 meses	Dados de eficácia de <b>Sporanox®</b> cápsulas nesta dose para o tratamento de paracoccidiodomicose em pacientes com AIDS não estão disponíveis.
Paracoccidiodomicose	100 mg (1 cápsula)	6 meses	
Cromomicose	100 - 200 mg (1 - 2 cápsulas) uma vez ao dia	6 meses	
Blastomicose	100 mg (1 cápsula) uma vez ao dia - 200 mg (2 cápsulas) duas vezes ao dia	6 meses	

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

## **ADVERTÊNCIAS**

### **Efeitos Cardíacos**

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

O itraconazol mostrou um efeito inotrópico negativo e **Sporanox®** tem sido associado a relatos de insuficiência cardíaca congestiva. Insuficiência cardíaca congestiva foi mais freqüentemente relatada entre os relatos espontâneos para a dose diária total de 400 mg do que para doses diárias totais inferiores, sugerindo que o risco de insuficiência cardíaca aumenta de acordo com a dose diária total de itraconazol. **Sporanox®** não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com história de insuficiência cardíaca congestiva a menos que os benefícios superem os riscos. A avaliação individual do risco/benefício deve considerar fatores como a gravidade da indicação, o esquema posológico (por exemplo: dose diária total) e fatores de risco individuais para insuficiência cardíaca congestiva. Estes fatores de risco incluem doença cardíaca, como isquemia e doença valvular; doença pulmonar significativa, como doença pulmonar obstrutiva crônica; e insuficiência renal e outras desordens edematosas. Tais pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva, ser tratados com cautela, e monitorados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento; se estes sinais ou sintomas ocorrerem durante o tratamento, **Sporanox®** deve ser interrompido.

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ter efeitos inotrópicos negativos que podem ser aditivos aos do itraconazol. Adicionalmente, itraconazol pode inibir o metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar concomitantemente itraconazol e bloqueadores dos canais de cálcio, devido ao aumento do risco de insuficiência cardíaca congestiva.

### **Potencial para Interações**

**Sporanox®** apresenta um potencial para interações medicamentosas clinicamente importantes. (Veja o item "Interações Medicamentosas").

### **Acidez Gástrica diminuída**

A absorção do itraconazol das cápsulas de **Sporanox®** é afetada quando a acidez gástrica está diminuída. Em pacientes recebendo, também, medicamentos antiácidos (ex.: hidróxido

de alumínio), estes devem ser administrados, pelo menos, 2 horas após a ingestão do **Sporanox®** cápsulas. Em pacientes com acloridria, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida (ex.: antagonistas H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de próton), é recomendável administrar **Sporanox®** cápsulas com bebida a base de cola.

### **Efeitos Hepáticos**

Casos muito raros de hepatotoxicidade, incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal, ocorreram com o uso de **Sporanox®**. A maioria destes casos envolveu pacientes que apresentavam doença hepática pré-existente, foram tratados para indicações sistêmicas, apresentavam outras condições médicas significativas e/ou estavam tomando outros fármacos hepatotóxicos. Alguns pacientes não apresentavam fatores de risco evidentes para doença hepática. Alguns destes casos foram observados durante o primeiro mês de tratamento, incluindo alguns na primeira semana. O monitoramento da disfunção hepática deve ser considerado em pacientes recebendo tratamento com **Sporanox®**. 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. Em pacientes com aumento de enzimas hepáticas ou doença hepática ativa, ou que desenvolveram toxicidade hepática com outros fármacos, o tratamento não deve ser iniciado a menos que o benefício esperado supere o risco de dano hepático. Nestes casos é necessário monitorar as enzimas hepáticas.

### **Insuficiência Hepática**

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência hepática; deve ser administrado com cautela em pacientes desta população.

### **Insuficiência Renal**

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal; deve ser administrado com cautela em pacientes desta população.

### **Pacientes imunocomprometidos**

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

### **Pacientes com risco de vida imediato por infecção fúngica sistêmica**

Devido às propriedades farmacocinéticas (Veja o item "Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas"), **Sporanox®** cápsulas 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 um tratamento para infecções fúngicas sistêmicas como esporotricose, blastomicose, histoplasmose ou criptococose (menígea e não-menígea) e que são considerados de risco para recaída, o médico deve avaliar a necessidade de um tratamento de manutenção.

### **Neuropatia**

Se ocorrer neuropatia que possa ser atribuída ao **Sporanox®** (itraconazol), o tratamento deverá ser interrompido.

### **Perda da Audição**

Perda da audição transitória ou permanente foi relatada em pacientes recebendo tratamento com itraconazol, como evento raro ou muito raro. Muitos destes relatos incluem administração concomitante de quinidina, que é contra-indicada (Veja o item "Contra-Indicação" e "Interações Medicamentosas"). Geralmente, a perda de audição se resolve com a interrupção do tratamento, mas pode persistir em alguns pacientes.

### **Hipersensibilidade Cruzada**

Não existem informações a respeito da hipersensibilidade cruzada entre o itraconazol e outros agentes antifúngicos azóis. Deve-se ter cuidado na prescrição de **Sporanox®** a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes azóis.

### **Uso Pediátrico**

Uma vez que os dados clínicos sobre o uso de **Sporanox®** cápsulas em crianças são limitados, **Sporanox®** não deve ser usado nesses pacientes, a menos que os benefícios sobrepujem os riscos potencialmente envolvidos.

### **Efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas**

Nenhum efeito foi observado.

### **Mulheres férteis**

Mulheres com potencial de engravidar utilizando **Sporanox®** cápsulas devem tomar precauções contraceptivas. As precauções contraceptivas adequadas devem ser mantidas até o próximo período menstrual após o término do tratamento com **Sporanox®** cápsulas.

### **Lactação**

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

### **Gravidez (Categoria C)**

**Sporanox®** 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 (Veja o item "Contra-indicações").

Em estudos em animais o itraconazol apresentou toxicidade reprodutiva.

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

Dados epidemiológicos da exposição ao **Sporanox®** durante o primeiro trimestre da gravidez - a maioria das pacientes recebendo tratamento de curto prazo para candidíase vulvovaginal - não demonstraram um risco aumentado para malformação quando comparado aos indivíduos controles não expostos a teratógenos conhecidos.

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

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

#### **Uso pediátrico**

Dados clínicos em pacientes pediátricos são limitados. **Sporanox®** não deve ser usado em crianças, a menos que os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais (Veja o item "Advertências").

#### **Uso em pacientes com insuficiência hepática**

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso de itraconazol em pacientes com insuficiência hepática, este fármaco deve ser administrado com cautela em pacientes desta população.

#### **Uso em pacientes com insuficiência renal**

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal, este fármaco deve ser administrado com cautela em pacientes desta população.

#### **Uso em pacientes com insuficiência cardíaca**

**Sporanox®** não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva a menos que os benefícios superem os riscos (Veja o item "Advertências").

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **1. Fármacos que afetam a absorção de itraconazol**

Fármacos redutores da acidez gástrica prejudicam a absorção do itraconazol do **Sporanox®** cápsulas (Veja o item "Advertências").

#### **2. Fármacos que afetam o metabolismo do itraconazol**

O itraconazol é metabolizado principalmente através do citocromo CYP3A4.

Estudos de interação foram realizados com rifampicina, rifabutina e fenitoína, que são indutores enzimáticos potentes do CYP3A4. Uma vez que a biodisponibilidade do itraconazol e hidroxí-itraconazol estava diminuída nestes estudos, em tal extensão que a eficácia pode ser amplamente reduzida, a combinação de itraconazol com estes fármacos indutores enzimáticos não é recomendada. Dados de estudos formais com outros fármacos indutores enzimáticos tais como carbamazepina, fenobarbital e isoniazida não estão disponíveis, mas efeitos similares podem ser esperados.

Os inibidores potentes desta enzima como ritonavir, indinavir, claritromicina e eritromicina podem aumentar a biodisponibilidade do itraconazol.

#### **3. Efeito do itraconazol no metabolismo de outros fármacos**

O itraconazol pode inibir o metabolismo de fármacos metabolizados pela família do citocromo 3A, resultando em aumento e/ou prolongamento dos seus efeitos, inclusive efeitos colaterais. Quando em uso de medicação concomitante, a bula correspondente deve ser consultada para informações relativas à rota metabólica. Após o término do tratamento, as concentrações plasmáticas do itraconazol declinam gradualmente, dependendo da dose e da duração do tratamento (Veja o item "Características Farmacológicas"). Este fato deve ser

levado em conta quando o efeito inibitório do itraconazol sobre fármacos administrados concomitantemente for considerado.

Exemplos são:

*Os seguintes fármacos são contra-indicados com o itraconazol:*

- astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol e terfenadina são contra-indicados com **Sporanox®** intra-venoso uma vez que a co-administração pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes substratos, podendo levar ao prolongamento QT e ocorrências raras de Torsades de Pointes;
- inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 como lovastatina e sinvastatina;
- triazolam e midazolam oral;
- alcalóides derivados do Ergot como diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina).
- nisoldipino

Deve-se ter cautela ao co-administrar itraconazol com bloqueadores dos canais de cálcio. devido ao aumento do risco de insuficiência cardíaca congestiva. Adicionalmente às possíveis interações medicamentosas envolvendo as enzimas CYP3A4 metabolizadoras de fármacos, os bloqueadores dos canais de cálcio podem ter efeitos inotrópicos negativos que podem ser aditivos aos do itraconazol.

*Os seguintes fármacos devem ser usados com cautela e suas concentrações plasmáticas, efeitos farmacológicos ou efeitos colaterais devem ser monitorados e as doses devem ser reduzidas, se necessário, quando forem administrados em associação com itraconazol:*

- anticoagulantes orais;
- inibidores da protease do HIV, tais como ritonavir, indinavir, saquinavir;
- certos agentes antineoplásicos, tais como alcalóides da vinca, busulfan, docetaxel e trimetrexato;
- bloqueadores de canal de cálcio metabolizados pela CYP3A4, tais como diidropiridina e verapamil;
- certos agentes imunossupressores: ciclosporina, tacrolimo, rapamicina (também conhecida como sirolimo);
- certos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 como atorvastatina;
- certos glicocorticóides como budesonida, dexametasona, fluticasona e metilprednisolona;

- outros:, carbamazepina, buspirona, alfentanila, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, ebastina, reboxetina, cilostazol, disopiramida, eletriptano, halofantrina, repaglinida, fentanila
- digoxina (via inibição da glicoproteína P).

Não foi observada nenhuma interação com AZT (zidovudina) e fluvastatina.

Não foram observados efeitos de indução do itraconazol no metabolismo do etinilestradiol e da noretisterona.

#### **4. Efeito sobre a ligação à proteína**

Os estudos *in vitro* realizados demonstraram que não há interação na ligação às proteínas plasmáticas, entre **Sporanox®** (itraconazol) e imipramina, propranolol, diazepam, cimetidina, indometacina, tolbutamida e sulfametazina.

### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

#### **Estudos clínicos**

Os eventos adversos a seguir foram relatados por pacientes em estudos clínicos de **Sporanox®** controlados com placebo (dados agrupados), no tratamento da dermatomicose e da onicomiose. Inclui todos os eventos adversos (com incidência de 1% ou maior) relatados entre os pacientes tratados com **Sporanox®**. Cerca de 28% dos pacientes tratados com itraconazol e cerca de 23% dos pacientes tratados com placebo apresentaram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos mencionados a seguir independem da avaliação de causalidade dos investigadores.

Os eventos adversos mais freqüentemente relatados em estudos clínicos foram de origem gastrointestinal.

*Organismo como um todo*

Ferimento

*Distúrbios do Sistema Nervoso Central e Periférico*

Cefaléia

*Distúrbios Gastrointestinais*

Náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia, flatulência

*Distúrbios do Fígado e do Sistema Biliar*

Função hepática anormal

*Distúrbios do Sistema Respiratório*

Rinite, infecção do trato respiratório superior, sinusite

*Distúrbios da Pele e Anexos*

"Rash"

### **Experiência pós-comercialização**

As reações adversas provenientes de relatos espontâneos durante a experiência de pós-comercialização com Sporanox (todas as formulações) que estavam de acordo com o critério inicial foram incluídas na tabela 2. As reações adversas a drogas estão classificadas, utilizando a seguinte convenção:

Muito freqüente ( $\geq 1/10$ ); Freqüente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Infreqüente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); Muito raro ( $< 1/10000$ ), incluindo relatos isolados.

As freqüências abaixo refletem taxas obtidas de relatos espontâneos de reação adversa, e não representam uma estimativa precisa da incidência que pode ser obtida em estudos clínicos ou epidemiológicos.

#### Tabela 2- Relatos de eventos adversos pós-comercialização

##### Distúrbios do sistema linfático e sangue

Muito raro –leucopenia, neutropenia e trombocitopenia.

##### *Distúrbios do Sistema Imunológico*

Muito raro: doença do soro, edema angioneurótico, reações anafiláticas, anafilactóides e alérgicas

##### *Distúrbios do Metabolismo e Nutricional*

Muito raro: hipertrigliciridemia, hipocalcemia

##### *Distúrbios do Sistema Nervoso*

Muito raro: neuropatia periférica, parestesia, hipostesia, cefaléia, tontura

##### *Distúrbios ópticos*

Muito raro: distúrbios visuais, incluindo visão embaçada e diplopia.

##### *Distúrbios óticos e do labirinto.*

Muito raro: tinnitus, perda da audição permanente ou transitória.

##### *Distúrbios Cardíacos*

Muito raro: insuficiência cardíaca congestiva

##### *Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais*

Muito raro: edema pulmonar

##### *Distúrbios Gastrintestinais*

Muito raro: dor abdominal, vômito, dispepsia, náusea, diarréia, constipação, disgeusia

##### *Distúrbios Hepatobiliares*

Muito raro: hepatotoxicidade grave (incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal) hepatite, aumentos reversíveis das enzimas hepáticas

##### *Distúrbios da Pele e de Tecidos Subcutâneos*

Muito raro: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitolástica, urticária, alopecia, fotosensibilidade, "rash", prurido.

*Distúrbios músculo esquelético e do tecido conjuntivo*

Muito raro: mialgia e artralgia.

*Distúrbios renais e urinários*

Muito raro: polaciúria, incontinência urinária.

*Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama*

Muito raro: distúrbios menstruais e eréteis.

*Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração*

Muito raro: edema

## **SUPERDOSE**

Não há dados disponíveis até o momento. No caso de ingestão excessiva, devem ser adotados os procedimentos gerais de rotina, incluindo lavagem gástrica nas primeiras horas depois da ingestão. Se considerado apropriado, pode ser dado carvão ativado. Itraconazol não pode ser removido por hemodiálise. Não se dispõe de antídoto específico.

## **ARMAZENAGEM**

Conservar as embalagens em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidas da luz e umidade.

## **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.1236.0028

Farmacêutico Responsável:

Marcos R. Pereira CRF-SP N° 12304

## **JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ: 51.780.468/0002-68

®Marca Registrada

SAC 0800 7011851

[www.janssen-cilag.com.br](http://www.janssen-cilag.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**