

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:

itraconazol100mg

Excipientes: sacarose, hipromelose, copolímero de metacrílico e metacrilato - básico butilado, macrogol, azul brilhante, vermelho 33, metilparabeno, gelatina, vermelho azorrubina, vermelho allura 129 e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Traxonol[®] é indicado para o tratamento das 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 pitíriase 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 rápido.²

Criptococose

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

Aspergilose

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

Em uma visão geral e experiências utilizando itraconazol para tratar micoses sistêmicas, 78% dos pacientes (n = 60) diagnosticados com aspergilose invasiva obtiveram melhora através do tratamento com itraconazol, 53% ficaram curados ou melhoraram significativamente e 25% obtiveram uma melhora moderada, com doses diárias de 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 um sucesso em 43 pacientes (89,5%) e teve duração mediana de 6,2 meses.¹

Paracoccidioidomicose

Entre 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, 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 400mg/dia durante 3 dias e 200mg/dia durante 5 dias foram consideradas eficazes para o tratamento da pitiríase versicolor.³

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

Candidíase vaginal

Um estudo multicêntrico, simples-cego, randomizado com um grupo paralelo foi realizado utilizando 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 durante 1 dia, comparativo oral ou comparativo tópico. Obteve-se cura micológica em 96% das pacientes pertencentes ao grupo itraconazol, comprovando sua eficácia no tratamento da candidíase vaginal aguda.⁶

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

Candidíase oral e esofágica

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 um estudo duplo-cego. Após uma semana de tratamento, 75% e 82% dos pacientes recebendo itraconazol e cetoconazol, respectivamente, responderam clinicamente e após 4 semanas de tratamento esta taxa aumentou para 93% em ambos os grupos.⁸

Onicomicoses

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

Histoplasmose

Realizou-se um estudo com 37 pacientes HIV-negativos com histoplasmose pulmonar crônica (27 pacientes) ou histoplasmose extrapulmonar localizada ou disseminada (10 pacientes). A principal doença de base era a doença pulmonar obstrutiva crônica tratada com doses altas de itraconazol (200-400mg 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 itraconazol foi avaliada em 27 pacientes adicionais portadores de AIDS com histoplasmose disseminada confirmada. Onze pacientes apresentavam reações sorológicas positivas. Os pacientes foram tratados com 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 itraconazol como terapia de supressão. Em geral, 85% dos pacientes responderam a terapia. ¹¹

Esporotricose

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

Referências

1. Zuckerman JM, Tunkel AR.. Itraconazole: A New Triazole Antifungal Agent. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 1994, 15: 397 - 410.
2. Grant SM., Clissold SP. Itraconazole: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Superficial and Systemic Mycoses. *Drugs* 3^a, 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 um amplo espectro de ação.

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

Pontos de corte de EUCAST para itraconazol foram estabelecidos para *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* e *A. terreus*, e são os seguintes: sensível ≤ 1 mg/L, resistente > 2 mg/mL. Os pontos de corte de EUCAST ainda não foram estabelecidos para itraconazol e *Candida spp.*

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

Candida spp. (incluindo *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, e *Candida dubliniensis*), *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, incluindo *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (anteriormente, *Penicillium*) *marneffeii*, *Sporothrix schenckii* e *Trichosporon spp.* O itraconazol também apresentou atividade *in vitro* contra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporium spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton spp.* e vários outros fungos e leveduras.

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

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

A resistência aos azóis parece se desenvolver lentamente e, frequentemente, resulta de diversas mutações genéticas. Os mecanismos que foram 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 2 a 5 horas após administração oral. Como consequência da farmacocinética não linear, o itraconazol se acumula no plasma durante a administração de doses múltiplas. As concentrações no estado de equilíbrio são geralmente alcançadas em 15 dias, com valores de $C_{m\acute{a}x}$ de 0,5mcg/mL, 1,1mcg/mL e 2,0mcg/mL após a 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

a dose única e aumenta para 34 a 42 horas com a administração repetida. Terminando o tratamento, a concentração plasmática de itraconazol diminui para uma concentração quase indetectável em 7 a 14 dias, dependendo da dose e da duração do tratamento. Após a administração intravenosa, a depuração plasmática total média é de 278mL/min. A depuração do itraconazol diminui em doses maiores devido à saturação do seu metabolismo hepático.

Absorção

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

A absorção das cápsulas de itraconazol é menor em indivíduos com acidez gástrica reduzida, tais como aqueles que estão tomando medicamentos supressores da secreção do ácido gástrico (por exemplo, antagonistas de receptor H₂, 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 **itraconazol** 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 de receptor H₂) a absorção de itraconazol foi comparável àquela observada quando **Traxonol**[®] foi administrado isoladamente. (vide “Interações medicamentosas”).

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

Metabolismo

O itraconazol é extensivamente metabolizado no fígado, transformando-se em grande número de metabólitos. Como demonstrado nos estudos *in vitro*, a CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do itraconazol. O principal metabólito é o hidróxi-itraconazol, que apresenta, *in vitro*, uma atividade antifúngica comparável à do itraconazol. As concentrações plasmáticas 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 hidróxi-itraconazol representa menos de 1% de uma dose intravenosa. Com base em uma dose oral marcada radioativamente, a excreção fecal do medicamento inalterado varia de 3% a 18% da dose.

Como a redistribuição do itraconazol a partir dos tecidos queratinizados é aparentemente desprezível, a eliminação do itraconazol destes tecidos está relacionada à regeneração epidérmica. Ao contrário do plasma, a concentração na pele permanece por 2 a 4 semanas após o término de um tratamento de 4 semanas de duração e na queratina das unhas - onde o itraconazol pode ser detectado já com uma semana de tratamento, por pelo menos, seis meses após o final de um tratamento de 3 meses.

Populações especiais

- Insuficiência hepática

O itraconazol é predominantemente metabolizado pelo fígado. Um estudo de farmacocinética foi conduzido em 6 indivíduos saudáveis e 12 pacientes com cirrose, que receberam uma dose única de 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 $13\text{mL}/\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2$, a exposição baseada na AUC foi ligeiramente reduzida em comparação aos parâmetros da população normal. Este estudo não demonstrou nenhum efeito significativo da hemodiálise ou da diálise peritoneal ambulatorial contínua sobre a farmacocinética do itraconazol ($T_{máx}$, $C_{máx}$ e AUC_{0-8h}). Os perfis de concentração plasmática *versus* tempo mostraram ampla variação entre os indivíduos nos três grupos.

Após uma dose intravenosa única, as meias-vidas terminais médias do itraconazol em pacientes com insuficiência renal leve (definida neste estudo como depuração de creatinina = $50-79\text{mL}/\text{min}$), moderada (definida neste estudo como depuração de creatinina = $20-49\text{mL}/\text{min}$) e grave (definida neste estudo como depuração de creatinina $< 20\text{mL}/\text{min}$) foram semelhantes àquelas de indivíduos saudáveis (variação de média de $42-49$ horas *versus* 48 horas em pacientes com comprometimento renal e indivíduos saudáveis, respectivamente). A exposição global ao itraconazol, baseada na AUC, diminuiu em aproximadamente 30% e 40% em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, respectivamente, em comparação aos indivíduos com função renal normal.

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

- População pediátrica

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

O itraconazol foi testado em uma série padrão de estudos pré-clínicos de segurança.

Estudos de toxicidade aguda com itraconazol em camundongos, ratos, porquinho da Índia e cães indicam uma ampla margem de segurança (8 a 38 vezes a dose humana máxima recomendada [DHMR] com base em mg/m²). Estudos de toxicidade oral sub (crônica) em ratos e cães revelaram vários órgãos ou tecidos alvo: córtex adrenal, fígado e sistema fagocitário mononuclear, bem como distúrbios do metabolismo lipídico apresentando-se como células de xantoma em vários órgãos.

Em doses elevadas de 40 e 80 mg/kg/dia em ratos (2 e 4 vezes a DHMR com base em mg/m²), 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. Observaram-se discretas alterações nas células sinusoidais e vacuolização dos hepatócitos, este último indicando disfunção celular, mas sem hepatite visível ou necrose hepatocelular. As alterações histológicas do sistema de fagocitose mononuclear foram caracterizadas principalmente por macrófagos com aumento de material proteináceo em vários tecidos parenquimatosos.

Observou-se densidade mineral óssea global menor em cães jovens após administração crônica de itraconazol.

Nenhuma toxicidade foi observada até 20 mg/kg (4 vezes a DHMR com base em mg/m²).

Em três estudos de toxicologia em ratos, o itraconazol induziu defeitos ósseos. Os defeitos incluíram redução da atividade da placa óssea, adelgaçamento da zona compacta dos grandes ossos e aumento da fragilidade óssea.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Itraconazol não é um carcinógeno primário em ratos ou camundongos até 20 e 80 mg/kg, respectivamente. Em ratos machos na dose de 80 mg/kg (4 vezes a DHMR com base em mg/m²), no entanto, houve maior incidência de sarcoma de partes moles, atribuído a aumento de reações inflamatórias crônicas não neoplásicas do tecido conjuntivo como consequência dos níveis elevados de colesterol e colesterose no tecido conjuntivo.

Não existem indicações de potencial mutagênico do itraconazol.

Toxicologia reprodutiva

Verificou-se que o itraconazol causou aumento na toxicidade materna, embriotoxicidade e teratogenicidade relacionados à dose em ratos e camundongos com 40, 80 e 160 mg/kg (1, 2 e 8 vezes a DHMR com base em mg/m²). 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 de 80mg/kg (9 vezes a DHMR com base em mg/m²).

Fertilidade

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

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 **Traxonol**[®], 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. Alguns exemplos específicos estão descritos no item “Interações medicamentosas”.

Traxonol[®] cápsulas não devem 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.

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

Mulheres em idade fértil utilizando **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 **itraconazol** intravenoso realizado em voluntários saudáveis foi observado redução transitória assintomática na fração de ejeção do ventrículo esquerdo que se resolveu antes da infusão seguinte. A relevância clínica deste achado para as formulações orais é desconhecida.

O itraconazol mostrou um efeito inotrópico negativo e este medicamento tem sido associado a relatos de insuficiência cardíaca congestiva. Insuficiência cardíaca congestiva foi mais frequentemente relatada entre nos relatos espontâneos para a dose diária total de 400mg do que para doses diárias totais inferiores, 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 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 significativa, como doença pulmonar obstrutiva crônica; e insuficiência renal e outras distúrbios edematosas. Tais pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva, devem ser tratados com cautela, e devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento; se estes sinais ou sintomas ocorrerem durante o tratamento, **Traxonol**[®] deve ser descontinuado.

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 a maior risco de insuficiência cardíaca congestiva.

Potencial para interações

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

Hipersensibilidade cruzada

Existem informações limitadas a respeito da hipersensibilidade cruzada entre o itraconazol e outros agentes antifúngicos 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” e “Interações medicamentosas”). Geralmente, a perda de audição se resolve com a interrupção do tratamento, mas pode persistir em alguns pacientes.

Resistência cruzada

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

Intercambiabilidade

Não é recomendado que **Traxonol**[®] cápsula e itraconazol solução oral sejam intercambiados, porque a exposição ao medicamento é maior com a solução oral do que com a cápsula, quando a mesma dose do medicamento é administrada.

Efeitos hepáticos

Casos muito raros de hepatotoxicidade, incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal, ocorreram com o uso de itraconazol. A maioria destes casos envolveu pacientes que apresentavam doença hepática preexistente, tratados para indicações sistêmicas, que apresentavam outras condições médicas significativas 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 tratamento com **itraconazol**. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente aos seus médicos sinais e sintomas sugestivos de hepatite tais como anorexia, náusea, vômito, fadiga, dor abdominal ou urina escura. Nestes pacientes, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e testes de função hepática devem ser realizados.

Os dados disponíveis sobre o uso de itraconazol em pacientes com comprometimento hepático 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 **Traxonol**[®]. Recomenda-se que a meia-vida de eliminação prolongada do itraconazol, observada em estudo clínico de dose oral única de **Traxonol**[®] cápsulas em pacientes com cirrose, seja considerada para a tomada de decisão de iniciar o tratamento com outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4.

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

Acidez gástrica diminuída

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

Pacientes pediátricos

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

Pacientes idosos

Os dados clínicos sobre o uso de itraconazol cápsulas em pacientes idosos são limitados. O uso de **Traxanol**[®] 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 **Traxanol**[®] 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 farmacocinéticas”), **Traxanol**[®] não é recomendado para iniciar o tratamento em pacientes que apresentem risco de morte imediato por infecção fúngica sistêmica.

Pacientes com AIDS

Nos pacientes com AIDS que receberam recentemente tratamento para infecções fúngicas sistêmicas com **Traxanol**[®], e com risco de recaída, o médico deve avaliar a necessidade de tratamento de manutenção.

Fibrose cística

Em pacientes com fibrose cística, uma variabilidade nos níveis terapêuticos de itraconazol foi observada com dose no estado de equilíbrio de itraconazol solução oral usando 2,5mg/kg duas vezes ao dia. Concentrações no estado de equilíbrio > 250ng/mL foram alcançados 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 **Traxanol**[®], deve-se considerar a mudança para tratamento alternativo.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria C)

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

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

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

Dados epidemiológicos da exposição ao itraconazol durante o primeiro trimestre da gravidez (maioria das pacientes recebendo tratamento de curto prazo para candidíase vulvovaginal) não demonstraram um risco aumentado para malformação quando comparado aos indivíduos controles não expostos a teratógenos conhecidos. Tem sido demonstrado que itraconazol atravessa a placenta em ratos.

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

Mulheres férteis

Mulheres com potencial de engravidar utilizando **Traxonol**[®] 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**[®] devem ser ponderados contra o risco potencial da lactação. Em caso de dúvida, a paciente não deverá amamentar.

Fertilidade

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

Efeito sobre a 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.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O itraconazol é um medicamento com elevado potencial de interação. Os vários tipos de interação e as recomendações gerais associadas estão descritas abaixo. Além disso, é 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.

Classe terapêutica	Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)	Comentários clínicos (vide códigos acima para informações adicionais)
Alfabloqueadores		
alfuzosina 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 Traxonol [®] . 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, pode ser necessário redução da dose de alfentanila/buprenorfina/oxicodona/sufentanila.
fentanila	fentanila IV AUC (↑↑) ^a outras formulações de fentanila: aumento da concentração (extensão desconhecida) ^{a,b}	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . 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 Cmáx ↑, 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 Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à disopiramida, tais como arritmias graves, incluindo Torsade de Pointes (TdP).
dofetilida	dofetilida Cmáx (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dofetilida, tais como arritmias ventriculares graves, incluindo Torsade de Pointes (TdP).
dronedarona	dronedarona Cmáx (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dronedarona, tais como prolongamento do intervalo QT e morte cardiovascular.
quinidina	quinidina Cmáx ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dronedarona, tais como prolongamento do intervalo QT, Torsade de Pointes (TdP), hipotensão, confusão e delírio.
Antibacterianos		
bedaquilina	bedaquilina Cmáx (↔), 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 Cmáx ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas a Traxonol [®] , pode ser necessário redução da dose de Traxonol [®] .
claritromicina	aumento da concentração de claritromicina (extensão desconhecida) ^{a,b} itraconazol Cmáx ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao Traxonol [®] e/ou claritromicina, pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou claritromicina.

Antibacterianos		
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, 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 Traxanol [®] 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 Traxanol [®] . A eficácia de Traxanol [®] pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas relacionadas à rifabutina ^c .
telitromicina	Em indivíduos saudáveis: telitromicina C _{máx} ↑, AUC ↑ Em insuficiência renal grave: telitromicina AUC (↑↑) ^a Em insuficiência hepática grave: aumento da concentração de telitromicina (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à telitromicina, tais como hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes (TdP). Uso com cautela em outros pacientes: monitorar reações adversas à telitromicina, pode ser necessário redução da dose de telitromicina.
Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários		
apixabana 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 Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à apixabana/edoxabana/rivaroxabana/vorapaxar.
cumarínicos (exemplo, varfarina)	cumarínicos (exemplo, varfarina) aumento da	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas a cumarínicos/cilostazol,

cilostazol	concentração (extensão desconhecida) ^{a,b} cilostazol C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	pode ser necessário redução da dose de cumarínicos/cilostazol ^c .
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 Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao ticagrelor, tal como sangramento.
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 Traxanol [®] . Eficácia do Traxanol [®] pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à carbamazepina.
fenobarbital	fenobarbital: (↓↓↓) ^{a,b} concentração de itraconazol	Não recomendado 2 semanas antes, durante o tratamento com Traxanol [®] . Eficácia do Traxanol [®] pode ser reduzida.
fenitoína	fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	
Antidiabéticos		
repaglinida	repaglinida C _{máx} ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à repaglinida/saxagliptina, pode ser necessário redução da dose de repaglinida/saxagliptina ^c .
saxagliptina	saxagliptina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Anti-helmínticos, antifúngicos e antiprotozoários		
arteméter	arteméter C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à arteméter/lumefantrina/quinina ^c . Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.
lumefantrina	lumefantrina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
quinina	quinina C _{máx} ↔, AUC ↑	
halofantrina	aumento da concentração de halofantrina (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após o tratamento com Traxanol [®] . 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 Traxonol [®] . 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, pode ser necessário redução da dose de praziquantel ^c .
Anti-histamínico		
astemizol	astemizol C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . 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 rupatadina	bilastina C _{máx} (↑↑), AUC (↑) ^a ebastina C _{máx} ↑↑, AUC ↑↑↑ aumento da concentração de rupertadina (↑↑↑↑) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à bilastina/ebastina/rupatadina ^c , pode ser necessário redução da dose de bilastina/ebastina/rupatadina ^c
mizolastina	mizolastina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] . 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 a enxaqueca		
eletriptana	eletriptana C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à eletriptana, pode ser necessário redução da dose de eletriptana.
alcaloides do Ergot (tais como diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	aumento da concentração dos alcaloides do Ergot (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas aos alcaloides do Ergot, tal como ergotismo.
Antineoplásicos		
bortezomibe	bortezomibe AUC (↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas a medicamentos antineoplásicos, pode ser necessário redução da dose dos medicamentos antineoplásicos.
brentuximabe	brentuximabe vedotina AUC (↑) ^a	
vedotina	bussulfano C _{máx} ↑, AUC ↑	
bussulfano	erlotinibe C _{máx} (↑↑), AUC (↑) ^a	
erlotinibe	gefitinibe C _{máx} ↑, AUC ↑	
gefitinibe	imatinibe C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
imatinibe	ixabepilona C _{máx} (↔), AUC (↑) ^a	
ixabepilona	nintedanibe C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
nintedanibe	panobinostate C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
panobinostate	ponatinibe C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
ponatinibe	ruxolitinibe C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
ruxolitinibe	sonidegibe C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	

<p>sonidegibe</p> <p>tretinoína (oral)</p> <p>vandetanibe</p>	<p>tretinoína C_{máx} (↑), AUC (↑)^a</p> <p>vandetanibe C_{máx} (↔), AUC ↑</p>	
<p>idelalisibe</p>	<p>idelalisibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a</p> <p>aumento da concentração sérica de itraconazol (extensão desconhecida)^{a,b}</p>	<p>Utilizar com cautela, monitorar reações adversas^c relacionadas ao Traxanol[®] e/ou idelalisibe, pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou idelalisibe.</p>
<p>axitinibe</p> <p>bosutinibe</p> <p>cabazitaxel</p> <p>cabozantinibe</p> <p>ceritinibe</p> <p>cobimetinibe</p> <p>crizotinibe</p> <p>dabrafenibe</p> <p>dasatinibe</p> <p>docetaxel</p> <p>glasdegibe</p> <p>ibrutinibe</p> <p>lapatinibe</p> <p>nilotinibe</p> <p>olaparibe</p> <p>pazopanibe</p> <p>sunitinibe</p> <p>talazoparibe</p> <p>trabectedina</p> <p>trastuzumabe entansina</p>	<p>axitinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a</p> <p>bosutinibe C_{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑)^a</p> <p>cabazitaxel C_{máx} (↔), AUC (↔)^a</p> <p>cabozantinibe C_{máx} (↔), AUC (↑)^a</p> <p>ceritinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a</p> <p>cobimetinibe C_{máx} ↑↑, AUC ↑↑↑</p> <p>glasdegibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a</p> <p>ibrutinibe C_{máx} (↑↑↑)^a</p> <p>crizotinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a</p> <p>dabrafenibe AUC (↑)^a</p> <p>dasatinibe C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a</p> <p>docetaxel AUC (↔ a ↑↑)^a</p> <p>talazoparibe C_{máx} ↑, AUC ↑</p> <p>ibrutinibe C_{máx} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑)^a</p> <p>lapatinibe C_{máx} (↑↑), AUC (↑↑)^a</p> <p>nilotinibe C_{máx} (↑), AUC (↑↑)^a</p> <p>olaparibe C_{máx} ↑, AUC ↑↑</p> <p>pazopanibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a</p> <p>sunitinibe C_{máx} (↑), AUC (↑)^a</p> <p>trabectedina C_{máx} (↑), AUC (↑)^a</p> <p>aumento da concentração de</p>	<p>Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol[®]. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas a medicamentos antineoplásicos.</p> <p>Para cabazitaxel, apesar de alteração de parâmetros farmacocinéticos não ter atingido significância estatística em estudo de interação com dose reduzida do medicamento com cetoconazol, observou-se elevada variabilidade nos resultados.</p> <p>Para ibrutinibe, consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.</p>

	trastuzumabe entansina (extensão desconhecida) ^{a,b}	
alcaloides de vinca	aumento da concentração dos alcaloides de vinca (extensão desconhecida) ^{a,b}	
regorafenibe	regorafenibe AUC (↓↓ por estimativa de fração ativa)	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . A eficácia de regorafenibe pode ser reduzida.
Irinotecano	aumento da concentração do irinotecano e seus metabólitos ativos (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . 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 Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao mobocertinibec.
venetoclax	venetoclax C _{máx} (↑ ↑ ↑), AUC (↑ ↑ ↑) ^a	Contraindicado para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico indolente 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 Traxanol [®] .
Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos		
alprazolam	alprazolam C _{máx} ↔, AUC ↑↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas aos antipsicóticos, ansiolíticos ou hipnóticos ⁶ pode ser necessário redução da dose destes medicamentos.
aripirazol	aripirazol C _{máx} ↑, AUC ↑	
brotizolam	brotizolam C _{máx} ↔, AUC ↑↑	
bupirona	bupirona C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	
cariprazina	cariprazina (↑ ↑) ^{a,b}	
haloperidol	haloperidol C _{máx} ↑, AUC ↑	
midazolam (IV)	midazolam (IV) aumento da	

perospirona	concentração ↑↑ ^b	
quetiapina	perospirona C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	
ramelteona	quetiapina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
risperidona	ramelteona C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
suvorexanto	risperidona aumento da concentração ↑ ^b	
zopiclona	suvorexanto C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
	zopiclona C _{máx} ↑, AUC ↑	
lurasidona	lurasidona C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao triazolam, tais como convulsões, depressão respiratória, angioedema, apneia e coma.
Antivirais		
asunaprevir (potencializador) fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	asunaprevir C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a aumento da concentração de tenofovir (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, contudo, consulte a bula do medicamento antiviral para ações específicas a serem tomadas.
boceprevir	boceprevir C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a aumento da concentração de itraconazol (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao itraconazol e/ou boceprevir, pode ser necessário redução da dose de Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] , pode ser necessário redução da dose de Traxonol [®] .
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) telaprevir	darunavir potencializado com ritonavir: itraconazol C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a fosamprenavir potencializado com ritonavir: itraconazol C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas, pode ser necessário redução da dose de Traxonol [®] .

	telaprevir: itraconazol C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
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 Traxanol [®] 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 Traxanol [®] . Eficácia do Traxanol [®] 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. Consulte a bula de elbasvir/grazoprevir para ações específicas a serem tomadas.
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/pibrentasvir para ações específicas a serem tomadas.
indinavir	↑ ^b concentração de itraconazol indinavir C _{máx} ↔, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao Traxanol [®] e/ou indinavir. Pode ser necessário redução da dose de Traxanol [®] 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	itraconazole 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 Traxanol [®] e/ou aos antivirais ^c , pode ser necessário reduzir a dose de Traxanol [®] . Consulte as bulas dos medicamentos coadministrados para ações específicas a serem tomadas.
ritonavir	Itraconazole C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar as reações adversas ^c ao itraconazole e/ou ritonavir. Pode

	ritonavir C _{máx} (↔), AUC (↑) ^a	ser necessário redução da dose de Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] e/ou saquinavir. Pode ser necessário redução da dose de Traxonol [®] . 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.
Bloqueadores de canais de cálcio		
bepiridil	aumento da concentração de bepiridil (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao bepiridil, 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 Traxonol [®] e/ou diltiazem, pode ser necessário redução da dose de Traxonol [®] e/ou diltiazem.
felodipino	felodipino C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à diidropiridina, tais como hipotensão e edema periférico.
lercanidipino	lercanidipino AUC (↑↑↑↑) ^a	
nisoldipino	nisoldipino C _{máx} (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
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	alisquireno C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . Risco aumentado de reações adversas relatadas para medicamentos cardiovasculares.
riociguate	riociguate C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
sildenafil (hipertensão)	aumento da concentração de	

pulmonar) (hipertensão pulmonar)	tadalafila	sildenafil/tadalafila (extensão desconhecida, mas o efeito pode ser maior do que o relatado com medicamentos urológicos) ^{a,b}	
bosentana		bosentana 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.
guanfacina		guanfacina C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
ivabradina		ivabradina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . 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 Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à ranolazina, tais como prolongamento do intervalo QT e insuficiência renal.
Contraceptivos*			
dienogeste		dienogeste C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c a contraceptivos. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para dienogeste/ulipristal.
ulipristal		ulipristal C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
Diuréticos			
eplerenona		eplerenona C _{máx} (↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à eplerenona, tais como hipercalcemia e hipotensão.
Medicamentos gastrintestinais			
aprepitanto		aprepitanto 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.
loperamida		loperamida C _{máx} ↑↑, AUC ↑↑	
netupitanto		netupitanto C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	

cisaprida	aumento da concentração de cisaprida (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . 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 Traxonol [®] . 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 H ₂ 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 [®] (vide “Advertências e precauções”).
naloxegol	naloxegol C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao naloxegol, tais como sintomas de abstinência a opioides.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> diminuição da colonização (extensão desconhecida)	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com Traxonol [®] . A eficácia de <i>Saccharomyces boulardii</i> pode ser reduzida.
Imunossupressores		
budesonida	budesonida (inalação) C _{máx} ↑, AUC ↑↑ budesonida (outras formas) aumento da concentração	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c a imunossupressores. Pode ser necessário redução da dose de imunossupressores.

ciclesonida	(extensão desconhecida) ^{a,b} ciclesonida (inalação) C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
ciclosporina	ciclosporina (IV) aumento da concentração ↔ a ↑ ^b ciclosporina (outras formas) aumento da concentração (extensão desconhecida) ^{a,b}	
dexametasona	dexametasona C _{máx} ↔ (IV) ↑ (oral), AUC ↑↑ (IV, oral)	
fluticasona	fluticasona (inalação) aumento da concentração ↑↑ ^b fluticasona (nasal) aumento da concentração (↑) ^{a,b}	
metilprednisolona	metilprednisolona (oral) C _{máx} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ metilprednisolona (IV) AUC ↑↑	
tacrolimo	tacrolimo (IV) aumento da concentração ↑ ^b	
tensirolimo	tacrolimo (oral) C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a tensirolimo (IV) C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
everolimo	everolimo 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 .
sirolimo (rapamicina)	sirolimo C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
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 Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lomitapida, tais como hepatotoxicidade e reações gastrointestinais graves.
lovastatina	lovastatina C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lovastatina/sinvastatina, tais como miopatia, rabdomiólise e alterações nas enzimas hepáticas.
sinvastatina	sinvastatina C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	
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 Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas ao salmeterol.
ISRS, antidepressivos e tricíclicos e relacionados		
reboxetina	reboxetina C _{máx} (↔), AUC (↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c à reboxetina/venlafaxina. Pode ser necessário redução da dose de reboxetina/venlafaxina.
venlafaxina	venlafaxina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
Medicamentos urológicos		
avanafila	avanafila C _{máx} (↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à avanafila, tais como priapismo, problemas visuais e perda repentina da audição.
dapoxetina	dapoxetina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dapoxetina, tais como hipotensão ortostática e efeitos oculares.
darifenacina	darifenacina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑) ^a	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à
	vardeafila C _{máx} (↑), AUC	

varденафила	(↑↑↑↑) ^a	дарифенацина/варденафила.
дутастида имидафенацина оксибутина силденафила (дисфункција еректил) тадалафила (дисфункција еректил и хиперплазија бенигна простатична) толтеролина уденафила	ауменго да концентрација да дутастида (екстензио деснеоннеида) ^{a,b} имидафенацина C _{мак} ↑, AUC ↑ ауменго да концентрација да оксибутина ↑ ^b силденафила C _{мак} (↑↑), AUC (↑↑ а ↑↑↑↑) ^a тадалафила C _{мак} (↑), AUC (↑↑) ^a толтеролина C _{мак} (↑ а ↑↑), AUC (↑↑) ^a ем метаболизаторе фрасос да CYP2D6 уденафила C _{мак} (↑), AUC (↑↑) ^a	Утилизар ком каутели, монитора реажоне адверсас ^c аос медиamentos урологос. Пое сер нессарио редужо да дозе де медиamentos урологос; консуле а була пара ажоне еспецифис а сере томасас пара дутастида. (Пара силденафила и тадалафила, вие табем ‘Медиamentos кардиоваскуларес’, ‘Медиamentos диверсос е outras substâncias’).
фесотеродина	фесотеродина C _{мак} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Контраиндикао ем пациенес ком инсуфициенциа ренал или гепатича модерата а граве, дурате е пор 2 семанас апос трамента ком Traxanol [®] . Ауменго до риско де реажоне адверсас релационас а фесотеродина, тал ком ефеитос антиколинергос гравес. Утилизар ком каутели ем outros пациенес, монитора реажоне адверсас а фесотеродина, пое сер нессарио редужо да дозе де фесотеродина.
солифенацина	солифенацина C _{мак} (↑), AUC (↑↑) ^a	Контраиндикао ем пациенес ком инсуфициенциа ренал граве или инсуфициенциа гепатича модерата а граве, дурате е пор 2 семанас апос трамента ком Traxanol [®] . Ауменго до риско де реажоне адверсас релационас а солифенацина, тас ком ефеитос антиколинергос е пролонгamento до интервало QT. Утилизар ком каутели ем outros пациенес, монитора реажоне адверсас ^c а солифенацина, пое сер нессарио редужо да дозе де солифенацина.
Медиamentos диверсос е outras substâncias		
алитретиноина (орал) каберголина канабиноида	алитретиноина C _{мак} (↑), AUC (↑) ^a каберголина C _{мак} (↑↑), AUC (↑↑) ^a ауменго да концентрација до	Утилизар ком каутели, монитора реажоне адверсас а алитретиноина / каберголина / канабиноида / цинакацете, пое сер нессарио редужо да дозе ^c де алитретиноина / каберголина / канабиноида / цинакацете.

cinacalcete	canabinoide (extensão desconhecida, mas provável) (↑↑) ^a cinacalcete C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
colchicina	colchicina C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática, durante e por 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . 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 Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à colchicina.
eliglustate	EMs da CYP2D6: eliglustate C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Maiores aumentos são esperados em IMs/PMs da CYP2D6 e após coadministração com um inibidor da CYP2D6.	Contraindicado em EMs da CYP2D6 que tomam um inibidor forte ou moderado da CYP2D6 / IMs e PMs da CYP2D6, durante e 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . 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 Traxanol [®] . 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	Utilizar com cautela, monitorar reações

	(↑↑↑) ^a	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 Traxanol [®] . A eficácia de Traxanol [®] pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas ao ivacaftor.
Antagonistas do receptor de vasopressina		
conivaptana	conivaptana C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Não recomendado durante e 2 semanas após tratamento com Traxanol [®] . Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à conivaptana/ tolvaptana.
tolvaptana	tolvaptana C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
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.

População pediátrica

Estudos de interação foram conduzidos apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Traxonol[®] deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), 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^o0, 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.

Oncimicose 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	Dados de eficácia de Traxanol [®] cápsulas nesta dose para o tratamento de paracoccidiodomicose em pacientes com AIDS não estão disponíveis.
Tratamento de paracoccidiodomicose	100mg uma vez ao dia	6 meses	
Tratamento de cromomicose	200mg uma vez ao dia	6 meses	

¹A 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 pediátrico

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

Pacientes idosos

Dados clínicos sobre o uso de itraconazol 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 levada em consideração a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, a presença de doenças concomitantes ou outro tratamento medicamentoso (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência hepática

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

Insuficiência renal

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de estudos clínicos

A segurança de itraconazol cápsulas foi avaliada em 8499 pacientes que participaram de 107 estudos clínicos abertos e duplo-cegos. Dos 8499 pacientes tratados com itraconazol 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 onicomomicoses e forneceram dados de segurança. As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas nestes estudos clínicos são mostradas na Tabela 1.

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

Classe de sistema / órgão	itraconazol cápsulas
Reação adversa	% (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 **Traxanol[®]** 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-glutamilttransferase, aumento de enzimas hepáticas, análise de urina anormal.

Pacientes pediátricos

A segurança de itraconazol foi avaliada em 165 pacientes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos que participaram em 14 estudos clínicos (4 estudos duplo-cegos controlados por placebo, 9 estudos abertos e 1 estudo com uma fase aberta seguida de uma fase duplo-cega). Estes pacientes receberam pelo menos uma dose de **Traxanol**[®] cápsulas para tratamento de infecções fúngicas e forneceram dados de segurança.

Com base nos dados de segurança agrupados destes estudos clínicos, as reações adversas mais comuns relatadas em pacientes pediátricos foram: dor de cabeça (3,0%), vômito (3,0%), dor abdominal (2,4%), diarreia (2,4%), função hepática anormal (1,2%), hipotensão (1,2%), náusea (1,2%) e urticária (1,2%). Em geral, a natureza das reações adversas em pacientes pediátricos é semelhante às observadas em indivíduos adultos, mas a incidência é maior nos pacientes pediátricos.

Experiência pós-comercialização

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

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

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

Tabela 3. Reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com Traxanol[®] 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

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 intoxicação 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 MÉDICA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. Nº 1.5423.0260

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

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 01/08/2023.



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	--	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2023	--	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