

## Itraconazol Pellets

*Antifúngico triazólico com ação inibitória sobre o citocromo P-450*

**Fórmula Molecular:** C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

**Peso Molecular:** 705,64

**Fator de correção (Fc):** Sim, de acordo com o teor especificado no certificado de análise.

**Fator de equivalência (FEq):** não se aplica

**CAS:** 84625-61-6

O Itraconazol é um antifúngico sistêmico e superficial, apresenta amplo espectro de ação contra vários microrganismos. É ativo em infecções causadas por dermatófitos, como *Trichophyton sp*, *Microsporum sp* e *Epidermophyton floccosum*. Mostra também atividade em leveduras como *Candida albicans*, *Pityrosporum sp*, *Aspergillus sp* e várias outras espécies de fungos. Não tem atividade androgênica.

### Propriedades

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

### Mecanismo de ação

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.

### Estudos de eficácia

Estudos in vitro demonstraram que o itraconazol inibe o crescimento de um amplo espectro de fungos patogênicos aos seres humanos em concentrações que variam geralmente entre  $\leq$  mcg/mL. Estes incluem: *Candida* spp. (incluindo *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsolosis*, e *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., incluindo *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix shcenckii* e *Trichosporon* spp. O itraconazol também apresentou atividade in vitro contra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. e vários outros fungos e leveduras. *Candida krusei*, *Candida glabrata* e *Candida guilliermondii* são geralmente as espécies de *Candida* menos susceptíveis, sendo que algumas cepas isoladas demonstraram resistência inequívoca ao itraconazol in vitro. Os principais tipos de fungos que não são inibidos pelo itraconazol são Zygomycetes (por exemplo, *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. e *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. e *Scopulariopsis* spp. A resistência aos azóis parece se desenvolver lentamente e, frequentemente, é o resultado de diversas mutações genéticas. Os mecanismos que foram descritos são superexpressão de ERG11, que codifica a enzima alvo 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 resistentes ao itraconazol de *Aspergillus fumigatus*. A eliminação do itraconazol do tecido cutâneo e ungueal é mais lenta que a do plasma. Assim, a resposta clínica e micológica ideal é alcançada 2 a 4 semanas após a descontinuação do tratamento das infecções cutâneas e 6 a 9 semanas após a descontinuação das infecções das unhas.

### Dose usual / Posologia

A dose oral para blastomicose e histoplasmose em adultos é de 200mg/dia, podendo chegar até 400mg/dia por incrementos de 100mg. Na onicomiose, são prescritos 200mg/dia por 12 semanas consecutivas. Na aspergilose a dose é de 200 a 400mg/dia. Infecções com risco de vida são tratadas com elevada dose de ataque de 200mg/3 vezes ao dia, um total de 600mg/dia, nos 3 primeiros dias de tratamento. Doses acima de 200mg/dia devem ser

divididas em 2 tomadas diárias. A duração da terapia pode durar de 1 dia a 6 meses dependendo do estado infeccioso e da resposta micológica à terapia. Ingerir durante as refeições.

### **Indicações e aplicações**

É um antifúngico triazolico com ação inibitória sobre o citocromo P-450 e por consequência da síntese de ergosteróis. É ativo contra *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *cryptococcus*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Sporothrix*, entre outros. É usado na faixa de 100 a 400mg ao dia, por via oral. Mais recentemente tem sido experimentado o seu uso tópico, em formulações a 2%.

### **Contraindicações**

Este medicamento é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao itraconazol ou aos excipientes da formulação. A coadministração de certos substratos da CYP3A4 é contraindicada com este medicamento. O aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, causado pela coadministração com itraconazol, pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como os efeitos adversos de tal forma que uma situação potencialmente grave pode ocorrer. Por exemplo, o aumento das concentrações plasmáticas de alguns destes medicamentos pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a taquiarritmias ventriculares, incluindo ocorrências de Torsade de Pointes, uma arritmia potencialmente fatal. Este medicamento não deve ser administrado em pacientes com evidências de disfunção ventricular como insuficiência cardíaca congestiva ou com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, exceto em tratamento em que o paciente corra risco de morte imediato e em caso de outras infecções graves. Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca. Mulheres em idade fértil que estão utilizando este medicamento devem tomar precauções contraceptivas. A contracepção efetiva deve ser continuada até o próximo período menstrual após o término do tratamento com este medicamento. Este medicamento não deve ser administrado durante a gravidez (exceto nos casos de risco de vida).

### **Interações medicamentosas**

O itraconazol é metabolizado principalmente pela CYP3A4. Outras substâncias que compartilham desta via metabólica ou que modificam a atividade da CYP3A4 podem influenciar a farmacocinética do itraconazol. De maneira semelhante, o itraconazol pode modificar a farmacocinética de outras substâncias que compartilham desta via metabólica. O itraconazol é um inibidor potente da CYP3A4 e inibidor da glicoproteína-P. Durante o uso concomitante com outro medicamento, recomenda-se que a respectiva bula seja consultada quanto às informações relacionadas à via metabólica e à possível necessidade de ajustar as doses. Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de itraconazol Medicamentos que reduzem a acidez gástrica (por exemplo, medicamentos que neutralizam a acidez, tais como o hidróxido de alumínio ou supressores da secreção ácida, como antagonistas de receptores H2 e inibidores de bomba de prótons) prejudicam a absorção do itraconazol das cápsulas. Recomenda-se que estes medicamentos sejam usados com cautela quando são coadministrados com este medicamento: É recomendado que o itraconazol fosse administrado com uma bebida ácida (como refrigerante não dietético à base de cola) durante o tratamento concomitante com medicamentos que reduzem a acidez gástrica. - É recomendado que os medicamentos que neutralizam a acidez (como hidróxido de alumínio) sejam administrados pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a administração deste medicamento. - Durante a administração concomitante, recomenda-se que a atividade antifúngica seja monitorada e que a dose de itraconazol seja aumentada, se necessário. A administração concomitante de itraconazol com indutores enzimáticos potentes da CYP3A4 pode diminuir a biodisponibilidade de itraconazol e hidróxi-itraconazol em tal extensão que a eficácia pode ser reduzida. Por exemplo: - Antibacterianos: isoniazida, rifabutina, rifampicina; - Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; - Antivirais: efavirenz, nevirapina. Portanto, a administração de indutores enzimáticos potentes da CYP3A4 com o itraconazol não é recomendada. Recomenda-se que o uso destes medicamentos seja evitado a partir de duas semanas antes e durante o tratamento com itraconazol, exceto se os benefícios superarem o risco de potencial redução da eficácia do itraconazol. Durante a administração concomitante, é recomendável monitorar a atividade antifúngica e, se necessário, aumentar a dose de itraconazol.

### **Recomendação farmacotécnica:**

Itraconazol Pellets já vem estabilizado e não requer o uso de excipientes específicos.

Alérgicos: contém Lactose.

Pellets esféricos de coloração quase branca a bege

Aplicar Fator de Correção de acordo com o teor descrito no laudo de análise.



**Informações de armazenamento**

Verificar condições de armazenamento no rótulo do produto.

**Referências bibliográficas**

Batistuzzo, José A.O; Eto, Yukiko, Itaya, Masayuki Formulário Médico-Farmacêutico. 4º Edição, São Paulo: Pharmabooks, 2011: 685p.

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8071302015&pIdAnexo=2843200](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8071302015&pIdAnexo=2843200) Acesso em 27/12/2016.

<http://www.medicinanet.com.br/bula/2885/itraconazol.htm>, Acesso em: 27/12/2016.

Manual de Orientação ao Farmacêutico: Manual de Equivalência sal/base. Anfarmag/ CRF/SP, 2016.

Última atualização: 27/12/2016 – MF

Última revisão: 20/02/2017 – CE