



cetoconazol

Comprimido 200mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



cetoconazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 200mg

Embalagens contendo 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cetoconazol.....200mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: álcool etílico, amido, estearato de magnésio, povidona, manitol, celulose microcristalina, dióxido de silício, talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Devido ao risco de toxicidade hepática grave cetoconazol deve ser utilizado apenas se os benefícios potenciais forem considerados superiores aos potenciais riscos, considerando outras terapias antifúngicas eficazes.

O cetoconazol está indicado para o tratamento das seguintes infecções fúngicas sistêmicas, blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmoses, cromomicose, e paracoccidioidomicose, em pacientes que apresentaram falha ou intolerância a outras terapias.

O cetoconazol não deve ser utilizado em casos de meningite fúngica devido a sua baixa penetração no líquido cerebrospinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo multicêntrico randomizado, prospectivo, a eficácia e a toxicidade de uma dose baixa (400mg/dia) e uma dose alta (800 mg/dia) de cetoconazol oral foram comparadas em 80 pacientes com blastomicoses e 54 pacientes com histoplasmoses. Entre os 65 pacientes com blastomicose tratados por 6 meses ou mais, o tratamento com a dose alta foi mais eficaz (100% de sucesso versus 79%; $p = 0,001$) que a dose baixa. O sucesso alcançado para todos os pacientes com histoplasmoses tratados foi de 85%.³

Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, 57 pacientes com três ou mais fatores clínicos de risco para infecções por *Candida*, foram randomizados para receber 200 mg diários de cetoconazol (27 pacientes) ou placebo (30 pacientes), durante 21 dias ou 1 semana após alta da UTI. A incidência de colonização por *Candida* foi significativamente menor no grupo do cetoconazol do que no grupo placebo.⁴

Referências

1. Dismukes WE., et al. Treatment of Blastomycosis and Histoplasmosis with Ketoconazole. Results of a Prospective Randomized Clinical Trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Ann Intern Med. 103(6(Pt 1)): 861-72, Dec. 1985.
2. Slotman GJ, Burchard KW. Ketoconazole Prevents Candida Sepsis in Critically Ill Surgical Patients. Arch Surg. 1987; 122(2): 147-51.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O cetoconazol é um derivado sintético do imidazol dioxolano, com atividade fungicida ou fungistática contra *blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*.

Menos sensíveis são *Aspergillus* spp, *Sporothrix schenckii*, alguns *Dematiaceae*, *Mucor* spp e outros fomicetos, exceto *Entomophthorales*. O cetoconazol inibe a biossíntese do ergosterol no fungo e altera a composição de outros componentes lipídicos na membrana.

Dados obtidos de alguns estudos clínicos da farmacocinética e farmacodinâmica e de interação medicamentosa sugerem que 200 mg de cetoconazol via oral duas vezes ao dia durante 3-7 dias pode resultar em um pequeno aumento do intervalo QTc: um aumento máximo médio de aproximadamente 6 a 12mseg foi observado nos níveis do pico plasmático cerca de 1-4 horas após a administração de cetoconazol. Este pequeno prolongamento do intervalo QTc, entretanto, não é considerado clinicamente relevante.

Na dose terapêutica diária de 200mg pode ser observado um decréscimo transitório nas concentrações plasmáticas de testosterona. As concentrações de testosterona retornam às concentrações antes da dose inicial dentro de 24 horas após a administração de cetoconazol. Durante a terapia prolongada com esta dose, as concentrações de testosterona geralmente não são significativamente diferentes dos controles.

Em voluntários que receberam doses diárias de 400mg ou mais, cetoconazol mostrou reduzir a resposta do cortisol à estimulação do ACTH.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O cetoconazol é um agente dibásico fraco e, portanto, requer acidez para dissolução e absorção. Após a ingestão de uma dose de 200mg, juntamente com uma refeição, os picos das concentrações plasmáticas médias são obtidos dentro de 1 a 2 horas, correspondendo a aproximadamente 3,5mcg/mL. A biodisponibilidade oral é máxima quando os comprimidos são ingeridos com uma refeição.

A absorção de comprimidos de cetoconazol é reduzida em pacientes com acidez gástrica reduzida, tais como pacientes tomando medicações conhecidas como neutralizadoras de acidez (por exemplo, hidróxido de alumínio) e supressores da secreção ácida gástrica (por exemplo, antagonistas do receptor-H₂, inibidores da bomba de próton) ou pacientes com acloridria causada por certas doenças. A absorção de cetoconazol sob condições de jejum nesses pacientes é aumentada quando os comprimidos de cetoconazol são administrados com uma bebida ácida (tal como refrigerante de cola não dietético). Após pré-tratamento com omeprazol, um inibidor da bomba de próton, a biodisponibilidade de uma dose única de 200 mg de cetoconazol sob condições de jejum foi reduzida para 17% da biodisponibilidade de cetoconazol administrado isolado. Quando cetoconazol foi administrado com refrigerante de cola não dietético, após o pré-

tratamento com omeprazol, a biodisponibilidade foi 65% daquela após a administração de cetoconazol isolado.

Distribuição

In vitro, a ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à fração albumina, é de aproximadamente 99%. O cetoconazol é amplamente distribuído em todos os tecidos, entretanto, apenas uma proporção insignificante atinge o fluido cérebroespinal.

Metabolismo

Após a absorção no trato gastrointestinal, o cetoconazol é convertido em diversos metabólitos inativos. Estudos *in vitro* mostraram que a CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo de cetoconazol. As principais vias metabólicas identificadas são oxidação e degradação dos anéis imidazólico e piperazínico, por enzimas microsossomais hepáticas. Adicionalmente, ocorre O-desalquilação oxidativa e hidroxilação aromática. O cetoconazol não demonstrou induzir seu próprio metabolismo.

Eliminação

A eliminação do plasma é bifásica com meia vida de 2 horas durante as 10 primeiras horas e 8 horas após.

Aproximadamente 13% da dose é excretada na urina, das quais 2 a 4% é o fármaco inalterado. A principal via de excreção é através da bile no trato intestinal com cerca de 57% sendo excretados nas fezes.

Populações especiais

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal a farmacocinética como um todo não foi significativamente diferente quando comparada com indivíduos saudáveis.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática a farmacocinética como um todo não foi significativamente diferente quando comparada com indivíduos saudáveis.

Pacientes pediátricos

Dados limitados de farmacocinética estão disponíveis sobre o uso de comprimidos de cetoconazol na população pediátrica.

Concentrações plasmáticas mensuráveis de cetoconazol foram observadas em bebês prematuros (doses isoladas ou diárias de 3 a 10mg/kg) e em pacientes pediátricos de 5 meses de idade e mais velhos (doses diárias de 3 a 13mg/kg) quando o medicamento foi administrado como suspensão, comprimido ou comprimido triturado. Dados limitados sugerem que a absorção pode ser maior quando o medicamento é administrado como uma suspensão, quando comparado ao comprimido triturado. Condições que aumentam o pH gástrico podem diminuir ou impedir a absorção. Concentrações plasmáticas máximas ocorreram 1 a 2 horas após a administração e estavam na mesma faixa geral daquela encontrada em adultos que receberam uma dose de 200-400mg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cetoconazol é contraindicado nas seguintes situações:

- Em pacientes com hipersensibilidade ao cetoconazol ou aos excipientes da formulação.

- Em pacientes com doença hepática aguda ou crônica.

- A coadministração de um número de substratos do CYP3A4 é contraindicada com cetoconazol. O aumento na concentração plasmática desses medicamentos, causado pela coadministração com cetoconazol, pode aumentar ou prolongar ambos os efeitos terapêuticos e adversos a tal extensão, que pode ocorrer uma situação potencialmente grave. Por exemplo, concentrações plasmáticas aumentadas de alguns desses medicamentos podem levar a um prolongamento do intervalo QT e

a taquiarritmias ventriculares, incluindo ocorrências de Torsades de Pointes, uma arritmia potencialmente fatal.

Este medicamento é contraindicado para o uso por pacientes com doença hepática aguda ou crônica.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido ao risco de hepatotoxicidade grave, cetoconazol deve ser usado somente quando os potenciais benefícios forem considerados maiores que os potenciais riscos, levando em consideração a disponibilidade de outras terapias antifúngicas.

Avaliar a função hepática antes do tratamento para excluir casos de doença hepática aguda ou crônica, e monitorar com frequência e regularidade durante o tratamento e aos primeiros sinais e sintomas de uma possível hepatotoxicidade.

Medidas gerais de higiene devem ser observadas para controlar fontes de infecção e de reinfecção.

Hepatotoxicidade

Casos de hepatotoxicidade grave, incluindo casos fatais ou que necessitaram de transplante hepático, ocorreram com o uso de cetoconazol oral.

Alguns pacientes não apresentavam fator de risco para distúrbio hepático. Há relatos de ocorrência dentro de um mês de tratamento, incluindo alguns na primeira semana.

O acúmulo de doses do tratamento é considerado um fator de risco para hepatotoxicidade grave.

Monitorar a função hepática em todos os pacientes em tratamento com cetoconazol. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente sinais e sintomas indicativos de hepatite como anorexia, náusea, vômito, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura. Nestes pacientes o tratamento deve ser interrompido imediatamente e um teste de função hepática deve ser realizado.

Monitoramento da função hepática

Monitorar a função hepática (tais como GGT, fosfatase alcalina, TGO, TGP e bilirrubina) em todos os pacientes em tratamento com cetoconazol. Monitorar a função hepática antes do tratamento para excluir casos de doença hepática aguda ou crônica, e em intervalos frequentes e regulares durante o tratamento, e aos primeiros sinais e sintomas de possível hepatotoxicidade. Quando o teste de função hepática indicar dano, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Em pacientes com enzimas hepáticas elevadas ou que desenvolveram toxicidade hepática com outros medicamentos, o tratamento não deve ser iniciado a menos que os benefícios esperados superem o risco de lesão hepática. Nestes casos, é necessário monitorar as enzimas hepáticas.

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

Monitoramento da função da suprarrenal

Em voluntários tratados com doses diárias iguais ou superiores a 400 mg, o cetoconazol foi capaz de reduzir a resposta de cortisol à estimulação por ACTH. Sendo assim, a função da suprarrenal deve ser monitorada em pacientes com insuficiência da suprarrenal ou no limite da normalidade, além dos pacientes em períodos prolongados de estresse (grande cirurgia, tratamento intensivo, etc) e em pacientes sob terapia prolongada que apresentem sinais e sintomas sugerindo insuficiência da suprarrenal.

Efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez (Categoria C)

Há informações limitadas sobre o uso de cetoconazol durante a gravidez. Em estudos sobre reprodução em ratos com doses altas, tóxicas para as fêmeas ($\geq 80\text{mg/kg/dia}$), o cetoconazol produziu efeitos embriotóxicos e teratogênicos (oligodactilia e sindactilia) nos filhotes. O risco potencial em humanos é desconhecido. Portanto, cetoconazol não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios para a mãe superem a possibilidade de risco para o feto.

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

Lactação

Como o cetoconazol é excretado no leite, mulheres que estão sob tratamento não devem amamentar.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade

Em estudos sobre reprodução em ratos com doses altas, tóxicas para as fêmeas ($\geq 80\text{mg/kg/dia}$), o cetoconazol prejudicou a fertilidade das fêmeas.

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

Uso em populações especiais

Uso pediátrico: O uso documentado de cetoconazol em crianças com peso inferior a 15kg é muito limitado. Portanto, o uso de cetoconazol em crianças pequenas não é recomendado.

O cetoconazol não foi suficientemente estudado em crianças de qualquer idade, não havendo informações disponíveis em crianças abaixo de 2 anos de idade. O cetoconazol não deve ser utilizado em pacientes pediátricos a menos que os benefícios compensem os potenciais riscos.

Acidez gástrica diminuída: Quando a acidez gástrica está reduzida, a absorção do cetoconazol dos comprimidos de cetoconazol é reduzida.

Em pacientes com acidez gástrica diminuída, seja por doença (por exemplo, pacientes com acloridria) ou por medicação concomitante (por exemplo, pacientes fazendo uso de medicamentos que reduzem a acidez gástrica) é aconselhável administrar cetoconazol com uma bebida ácida (tal como refrigerante de cola não dietético). A atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de cetoconazol aumentada, se necessário.

Informações pré-clínicas

O cetoconazol foi testado em uma bateria padrão de estudos pré-clínicos de segurança. Efeitos de hepatotoxicidade foram observados em um estudo de dose repetida de 12 meses em cães. Alterações ligeiramente patológicas no rim, glândulas suprarrenais e ovários foram observadas em um estudo de dose repetida de 18 meses em ratos. Além disso, as ratas apresentaram aumento da fragilidade óssea. O Nível de Efeito Não Observado (NOAEL) foi 10mg/kg/dia em ambos os estudos.

Estudos eletrofisiológicos mostraram que o cetoconazol inibe o componente de ativação rápida da corrente tardia retificadora de potássio cardíaca, prolonga a duração do potencial de ação e pode prolongar o intervalo QT.

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

Carcinogenicidade e mutagenicidade: O cetoconazol não é carcinogênico ou genotóxico.

Toxicologia reprodutiva

Em estudos sobre reprodução, em doses muito altas, tóxicas para a mãe ($\geq 80\text{mg/kg/dia}$), o cetoconazol prejudicou a fertilidade da rata e produziu efeitos embriotóxicos e teratogênicos (oligodactilia e sindactilia) nos filhotes. Em ratos e coelhos, o cetoconazol não apresentou embriotoxicidade, teratogenicidade e efeitos na fertilidade na dose de 40mg/kg . Não foram observados efeitos teratogênicos em camundongos em nenhum nível de dose testado até o máximo de 160 mg/kg .

Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes. O cetoconazol deveria ser utilizado durante a gestação somente se os potenciais benefícios justificar o risco ao feto.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com cetoconazol e até 2 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cetoconazol é metabolizado principalmente através do CYP3A4. Outras substâncias que também dividem essa via metabólica ou que modificam a atividade de CYP3A4 podem influenciar a farmacocinética de cetoconazol.

De forma semelhante, o cetoconazol pode modificar a farmacocinética de outras substâncias que dividem a mesma via metabólica. O cetoconazol é um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor da glicoproteína-P.

Quando usar outra medicação concomitante, a bula correspondente deve ser consultada para informação sobre a rota de metabolismo e sobre a possível necessidade de ajuste de doses.

Estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados desses estudos em pacientes pediátricos é desconhecida.

Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de cetoconazol

Medicamentos que reduzem a acidez gástrica (por exemplo, medicamentos que neutralizam a acidez, tais como hidróxido de alumínio, ou supressores da secreção ácida, tais como antagonistas do receptor- H_2 e inibidores da bomba de próton) prejudicam a absorção de cetoconazol dos comprimidos de cetoconazol. Esses medicamentos devem ser usados com cautela quando coadministrados com comprimidos de cetoconazol.

-cetoconazol deve ser administrado com uma bebida ácida (tal como refrigerante de cola não dietético) quando em co-tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica.

-Medicamentos que neutralizam a acidez (por exemplo, hidróxido de alumínio) devem ser administrados, pelo menos, 1 hora antes ou 2 horas após a ingestão de cetoconazol.

-Quando em coadministração, a atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de cetoconazol aumentada, quando necessário.

A coadministração de cetoconazol com indutores potentes da enzima CYP3A4 pode diminuir a biodisponibilidade de cetoconazol a tal extensão que a eficácia pode ser reduzida. Exemplos incluem:

-Antibacterianos: isoniazida, rifabutina, rifampicina.

-Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína.

-Antivirais: efavirenz, nevirapina.

Portanto, a administração de indutores potentes da enzima CYP3A4 com cetoconazol não é recomendada. O uso desses medicamentos deve ser evitado a partir de 2 semanas antes e durante o tratamento com cetoconazol, a menos que os benefícios superem o risco da eficácia

potencialmente reduzida de cetoconazol. Quando em coadministração, a atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de cetoconazol aumentada, se necessário.

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de cetoconazol

Inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo, antivirais tais como ritonavir, darunavir com reforço de ritonavir e fosamprenavir com reforço de ritonavir) podem aumentar a biodisponibilidade de cetoconazol. Esses medicamentos devem ser usados com cautela quando coadministrados com comprimidos de cetoconazol.

Pacientes que devem tomar cetoconazol concomitantemente a inibidores potentes de CYP3A4 devem ser monitorados com cautela para sinais ou sintomas de efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados de cetoconazol, e a dose de cetoconazol deve ser reduzida, se necessário. Quando apropriado, as concentrações plasmáticas de cetoconazol devem ser avaliadas.

Medicamentos que podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas por cetoconazol

O cetoconazol pode inibir o metabolismo de medicamentos metabolizados por CYP3A4 e pode inibir o transporte de medicamentos pela glicoproteína-P, que pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas desses medicamentos e/ou de seu (s) metabólito (s) ativo (s) quando administrados com cetoconazol. Essas concentrações plasmáticas elevadas podem aumentar ou prolongar ambos os efeitos terapêuticos e adversos desses medicamentos. Medicamentos metabolizados por CYP3A4 conhecidos por prolongar o intervalo QT podem ser contraindicados com cetoconazol, pois essa combinação pode levar a taquiarritmias ventriculares, incluindo ocorrências de Torsade de Pointes, uma arritmia potencialmente fatal.

Os medicamentos que interagem são caracterizados como segue:

-“Contraindicados”: Sob nenhuma circunstância o medicamento deve ser coadministrado com cetoconazol, e até uma semana após a descontinuação do tratamento com cetoconazol.

- “Não recomendados”: O uso do medicamento deve ser evitado durante e até uma semana após a descontinuação do tratamento com cetoconazol, a menos que os benefícios superem os riscos potencialmente aumentados de efeitos colaterais. Se a coadministração não pode ser evitada, monitoramento clínico para sinais e sintomas de efeitos aumentados ou prolongados ou efeitos colaterais dos medicamentos que interagem é recomendado, e sua dosagem deve ser reduzida ou interrompida, se necessário. Quando apropriado, concentrações plasmáticas devem ser avaliadas.

-“Use com cautela”: É recomendado um monitoramento cuidadoso quando o medicamento é coadministrado com cetoconazol. Quando em coadministração, pacientes devem ser monitorados de perto para sinais ou sintomas de efeitos aumentados ou prolongados ou efeitos colaterais de medicamentos que interagem, e sua dosagem deve ser reduzida, se necessário. Quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser avaliadas.

Exemplos de medicamentos que podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas por cetoconazol, apresentados por classe de medicamento com recomendação sobre a coadministração com cetoconazol:

Classe de medicamento	Contraindicado	Não recomendado	Use com cautela
Alfa bloqueadores		tansulosina	
Analgésicos	levacetilmetadol (levometadil), metadona	fentanila	alfentanila, buprenorfina IV e sublingual, oxicodona,

			sufentanila
Antiarrítmicos	disopiramida, dofetilida, dronedarona, quinidina		digoxina
Antibacterianos		rifabutina	
Anticoagulantes e Medicamentos Antiplaquetários		apixabana, rivaroxabana	cumarinas, cilostazol, dabigatrana
Anticonvulsivantes		carbamazepina	
Antidiabéticos			repaglinida, saxagliptina
Anti-helmínticos e Antiprotozoários	halofantrina		praziquantel
Anti-histamínicos	astemizol, mizolastina, terfenadina		bilastina, ebastina
Medicamentos Antienxaqueca	alcaloides de ergot, tais como di- hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)		eletriptana
Antineoplásicos	irinotecano	dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, trabectedina	bortezomibe, bussulfano, docetaxel, erlotinibe, imatinibe, ixabepilona, lapatinibe, trimetrexato, alcaloides da vinca
Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos	lurasidona, midazolam oral, pimizida, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona, haloperidol, midazolam IV, perospirona, quetiapina, ramelteon, risperidona
Antivirais			maraviroque, indinavir, saquinavir
Beta Bloqueadores			nadolol
Bloqueadores do Canal de cálcio	bepridil, felodipina, lercanidipina, nisoldipina		Outras di-hidropiridinas, verapamil
Medicamentos Cardiovasculares, Diversos	ivabradina, ranolazina		aliscireno
Diuréticos	eplerenona		
Medicamentos	cisaprida,		aprepitanto

Gastrintestinais	domperidona		
Imunossupressores		everolimo	budesonida, ciclesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, rapamicina (também conhecida como sirolimo), tacrolimo, tensirolimo
Medicamentos Reguladores de Lipídios	lovastatina, sinvastatina		atorvastatina
Medicamentos Respiratórios		salmeterol	
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), Antidepressivos Tricíclicos e Relacionados			reboxetina
Medicamentos Urológicos		varденаfila	fesoterodina, imidafenacina, sildenafile, solifenacina, tadalafila, tolterodina
Outros	colchicina, em pacientes com insuficiência renal ou hepática	colchicina	*álcool, alitretinoína (formulação oral), cinacalcete, mozavaptana, tolvaptana

*Casos excepcionais têm sido relatados de reações tipo dissulfiram ao álcool, caracterizadas por rubor, erupção cutânea, edema periférico, náusea e cefaleia. Todos os sintomas se resolveram completamente dentro de poucas horas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C).

Este medicamento tem prazo de 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: Comprimido circular plano com vinco de cor branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes da administração de cetoconazol, recomenda-se comprovações clínicas e laboratoriais da infecção fúngica a ser tratada. O tempo habitual de tratamento de infecção sistêmica é de 6 meses. O tratamento deve ser continuado até remissão da atividade fúngica ativa.

O cetoconazol deve ser administrado por via oral durante uma das refeições diárias, para absorção máxima. Quando a acidez gástrica está reduzida, a absorção do cetoconazol dos comprimidos é reduzida. Em pacientes com acidez gástrica diminuída, seja por doença (por exemplo, pacientes com acloridria) ou por medicação concomitante (por exemplo, pacientes fazendo uso de medicamentos que reduzem a acidez gástrica), é aconselhável administrar cetoconazol com uma bebida ácida. A atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de cetoconazol aumentada, se necessário.

Adultos

Adultos: um comprimido (200mg) uma vez ao dia, junto com uma refeição. Quando a resposta clínica for insuficiente com esta dose, a dose de cetoconazol pode ser aumentada para 2 comprimidos (400mg), uma vez ao dia.

Crianças

Crianças que pesam mais que 30kg geralmente necessitam de 1 comprimido (200mg) uma vez ao dia.

Algumas vezes, essa dose pode ser aumentada para 2 comprimidos (400mg), de uma só vez, diariamente.

Crianças com peso entre 15 e 30kg necessitam da metade de um comprimido (100mg) por dia durante uma refeição.

O cetoconazol não é recomendado para crianças com peso inferior a 15 kg e abaixo dos 2 anos de idade.

O tratamento deve ser interrompido imediatamente e a função hepática avaliada quando sinais e sintomas indicativos de hepatite, tais como anorexia, náusea, vômito, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura ocorrerem.

O uso de cetoconazol não foi estudado em crianças abaixo de 2 anos de idade.

Uso em pacientes com insuficiência hepática:

Este medicamento é contraindicado para o uso por pacientes com doença hepática aguda ou crônica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso do cetoconazol baseado na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com o cetoconazol não pode ser estabelecida com segurança 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 nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de cetoconazol foi avaliada em 4735 indivíduos em 92 estudos clínicos nos quais os comprimidos de cetoconazol foram administrados para tratar infecção fúngica ou em voluntários sadios.

As reações adversas que foram relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com cetoconazol estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações Adversas relatadas por ≥ 1 % de 4735 indivíduos tratados com cetoconazol comprimidos em 92 estudos clínicos.	
Sistema de Classe/Órgão	%
Termo Preferencial	
Distúrbios Gastrointestinais	
dor abdominal	1,2
diarreia	1,8
náusea	2,5
Distúrbios Hepatobiliares	
função hepática anormal	1,2
Distúrbios do Sistema Nervoso	
cefaleia	2,4

Outras reações adversas que ocorreram em $< 1\%$ dos indivíduos tratados com cetoconazol comprimidos no conjunto de dados clínicos estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Reações Adversas apresentadas por ≥ 1 % de 4735 indivíduos tratados com cetoconazol comprimidos em 92 estudos clínicos.	
Sistema de Classe/Órgão	
Termo Preferencial	
Distúrbios Endócrinos	
ginecomastia	
Distúrbios Oftalmológicos	
fotofobia	
Distúrbios Gastrointestinais	
Dor abdominal superior	
constipação	
Boca seca	
disgeusia	
dispepsia	
flatulência	
descoloração da língua	
vômito	
Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração	
astenia	
calafrios	
fadiga	
fogacho	
Mal-estar	
edema periférico	
pirexia	
Distúrbios Hepatobiliares	
hepatite	
icterícia	

Distúrbios do Sistema Imunológico
Reação anafilactoide
Investigações
Diminuição na contagem de plaquetas
Distúrbios do Metabolismo e Nutricionais
intolerância a álcool
anorexia
hiperlipidemia
aumento do apetite
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo
mialgia
Distúrbios do Sistema Nervoso
tontura
parestesia
sonolência
Distúrbios Psiquiátricos
insônia
nervosismo
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas
Distúrbios menstrual
Distúrbios Respiratórios. Torácicos e do Mediastino
epistaxe
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo
alopecia
dermatite
eritema
eritema multiforme
prurido
erupção cutânea
urticária
xeroderma
Distúrbios Vasculares
hipotensão ortostática

Dados de experiência pós-comercialização

Além das reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e mencionadas anteriormente, as reações adversas a seguir foram relatadas durante a experiência pós-comercialização com cetoconazol comprimidos e são apresentadas por categoria de frequência com base nas taxas de relato espontâneo.

Reação muito rara (<1/10000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático: trombocitopenia.

Distúrbios do Sistema Imunológico: condições alérgicas, incluindo choque anafilático, reação anafilática e edema angioneurótico.

Distúrbios Endócrinos: insuficiência adrenocortical.

Distúrbios do Sistema Nervoso: aumento reversível da pressão intracraniana (ex. papiledema, fontanela protuberante em lactentes).

Distúrbios Hepatobiliares: hepatotoxicidade grave incluindo hepatite colestática, necrose hepática confirmada por biópsia, cirrose, falência hepática incluindo casos resultando em transplante ou morte.

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: pustulose exantemática aguda generalizada, fotosensibilidade.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: artralgia.

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas: disfunção erétil, azoospermia com doses maiores que a dose terapêutica diária recomendada de 200mg ou 400mg.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para o cetoconazol.

Sinais e Sintomas

As reações adversas ao medicamento relatadas por pacientes que tomaram altas doses de cetoconazol foram avaliadas em 6 estudos clínicos, em um total de 459 pacientes, nos quais foi administrado cetoconazol em doses de 1.200mg diariamente na forma de comprimidos ou como suspensão oral. As reações adversas ao medicamento relatadas com maior frequência foram náusea (27,2%), fadiga (incluindo sonolência e letargia) (14,2%), vômitos (12,6%), dor gastrointestinal (incluindo desconforto abdominal, distúrbio gastrointestinal, desconforto estomacal) (12,0%), anorexia (incluindo diminuição do peso, diminuição do apetite) (7,4%), rubor (incluindo hiperidrose) (6,3%), edema (5,7%), ginecomastia (4,8%), erupção cutânea (incluindo eczema, púrpura, dermatite) (3,3%), diarreia (2,2%), cefaleia (2,0%), disgeusia (1,3%) e alopecia (1,1%).

Tratamento

No caso de ingestão acidental excessiva aguda, devem ser adotados os procedimentos de rotina e medidas sintomáticas. A administração de carvão ativado pode ser feita dentro da primeira hora após a ingestão.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370.0715

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001-76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



SAC | 0800 62 18 001
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítems de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2018	0331876/18-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/04/2018	0331876/18-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/04/2018	Versão inicial	VPS	-200mg com ct bl al plas inc x 10. -200mg com ct bl al plas inc x 30.
03/02/2020	0344189/20-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/02/2020	0344189/20-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	03/02/2020	9. Reações adversas	VPS	-200mg com ct bl x 10. -200mg com ct bl x 30.
28/06/2023	0663610/23-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/06/2023	0663610/23-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	28/06/2023	Dizeres legais (SAC)	VPS	-200mg com ct bl x 10. -200mg com ct bl x 30.
29/11/2024	1638986/24-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	29/11/2024	1638986/24-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	29/11/2024	7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VPS	-200mg com ct bl x 10. -200mg com ct bl x 30.
10/09/2026		10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/09/2026		10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	10/09/2026	5. Advertências e precauções	VPS	-200mg com ct bl x 10. -200mg com ct bl x 30.



cetoconazol

Xampu 20mg/g

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



cetoconazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Xampu 20mg/g

Embalagem contendo 1 frasco com 100mL.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do xampu contém:

cetoconazol20mg

Veículo q.s.p.....1g

Excipientes: ácido clorídrico, água de osmose reversa, álcool etílico, cloreto de sódio, dietanolamina de ácido graxo de coco, corante vermelho eritrosina, hidróxido de sódio, metilparabeno, essência verba e lauriletersulfato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cetoconazol xampu é indicado para tratamento de dermatite seborreica do couro cabeludo em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Peter e cols. [1] conduziram um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo para avaliar a eficácia e segurança do xampu com cetoconazol 2% no tratamento da caspa e dermatite seborreica do couro cabeludo moderada a severa, em 575 pacientes. Tratamento ativo e placebo foram administrados duas vezes por semana, e as avaliações foram feitas a cada 2 semanas. Resposta excelente foi observada em 88% dos pacientes tratados com xampu de cetoconazol. Estes pacientes passaram a usar o xampu com cetoconazol 2% ou placebo a cada uma ou duas semanas, como profilaxia da dermatite seborreica. A taxa de recorrência foi de 47% nos pacientes tratados com placebo e de apenas 19% no grupo tratado com xampu com cetoconazol 2%. A tolerabilidade ao tratamento foi excelente.

Carr e cols. [2] avaliaram a resposta ao tratamento com xampu de cetoconazol 2% em 20 pacientes com dermatite seborreica do couro cabeludo, em um estudo cruzado controlado com placebo. Observou-se melhora da descamação e prurido no couro cabeludo nos pacientes tratados com xampu de cetoconazol 2%, e nenhuma reposta no grupo placebo.

O xampu com cetoconazol 2% foi comparado com o xampu com miconazol 2% em 274 pacientes com dermatite seborreica do couro cabeludo. Os tratamentos foram administrados duas vezes por semana, por quatro semanas. O desfecho primário do estudo foi a variação da Escala de Sintomas

da Dermatite Seborreica (SSSD, Symptom Scale of Seborreic Dermatitis), que foi avaliada a cada 2 semanas. Também foram avaliados eventos adversos. Não se observou diferença estatisticamente significativa na melhora do SSSD nos dois braços de tratamento ($P=0,509$).

Segundo a avaliação realizada pelo investigador, 91,5% dos pacientes tratados com xampu com cetozonazol e 90,3% daqueles tratados com xampu com miconazol, a tolerabilidade foi considerada boa ou muito boa. Para a avaliação realizada pelo paciente, os números foram 86% e 86,9% para cetozonazol e miconazol, respectivamente. O estudo concluiu que os dois tratamentos foram equivalentes em termos de eficácia e segurança [3].

O xampu de cetozonazol 2% foi comparado com um xampu com sulfeto de selênio 2,5% e com placebo em um estudo envolvendo 246 pacientes com caspa moderada a grave. Os dois tratamentos ativos foram superiores ao placebo, mas o xampu com cetozonazol 2% foi superior ao sulfeto de selênio 2,5%. Todos os 9 eventos adversos observados ocorreram no grupo tratado com sulfeto de selênio [4].

Referências Bibliográficas

1. Peter RU, Richarz-Barthauer U: **Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebocontrolled trial.** *The British journal of dermatology* 1995, **132**(3):441-445.
2. Carr MM, Pryce DM, Ive FA: **Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole.** *The British journal of dermatology* 1987, **116**(2):213-216.
3. Buechner SA: **Multicenter, double-blind, parallel group study investigating the non-inferiority of efficacy and safety of a 2% miconazole nitrate shampoo in comparison with a 2% ketoconazole shampoo in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp.** *The Journal of dermatological treatment* 2014, **25**(3):226-231.
4. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D: **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff.** *Journal of the American Academy of Dermatology* 1993, **29**(6):1008-1012.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O cetozonazol xampu é um medicamento indicado para o tratamento de infecções do couro cabeludo causadas por fungos e leveduras.

Este medicamento possui como princípio ativo o cetozonazol, um derivado imidazólico, que apresenta potente atividade antimicótica com efeito fungistático sobre fungos e leveduras, como por exemplo, o *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* spp, *Candida*, *Pityrosporum*, quando aplicado topicamente.

O cetozonazol xampu alivia prurido e descamação, que geralmente ocorrem em casos de dermatite seborreica.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção percutânea do cetozonazol xampu é insignificante, pois a concentração no sangue, mesmo após uso de longo prazo, ficou abaixo do limite de detecção dos métodos de análise (≤ 5 nanogramas/mL). Portanto, não se pode esperar efeito sistêmico.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Não há dados pré-clínicos considerados relevantes para a avaliação de segurança do cetozonazol aplicado topicamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cetoconazol xampu é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes que estiveram em tratamento prolongado com corticosteroides tópicos, recomenda-se que a terapia com esteroides seja suspensa gradualmente por um período de 2 a 3 semanas, enquanto se usa o cetoconazol xampu para evitar um efeito rebote potencial.

Evite o contato com os olhos. Se isso ocorrer, enxágue os olhos com água.

Gravidez e Amamentação

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou lactantes.

As concentrações plasmáticas de cetoconazol não foram detectáveis após uma administração tópica de cetoconazol xampu no couro cabeludo de humanos não grávidos. Foram detectados níveis plasmáticos após uma administração tópica de cetoconazol xampu no corpo inteiro.

Não existem riscos conhecidos associados ao uso do cetoconazol xampu durante a gravidez ou lactação.

Caso ocorra gravidez ou a paciente esteja amamentando, o médico deverá ser informado.

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há nenhuma interação medicamentosa conhecida com o uso do cetoconazol xampu.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de 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: cetoconazol xampu é uma solução viscosa de cor rosa a vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lavar as áreas afetadas com o cetoconazol xampu, deixar agir e enxaguar após um período de ação de 3-5 minutos.

Para o tratamento de dermatite seborreica o cetoconazol xampu deve ser utilizado duas vezes por semana por 2-4 semanas.

Em casos de profilaxia da dermatite seborreica o cetoconazol xampu deve ser utilizado 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas

9. REAÇÕES ADVERSAS

Avaliou-se a segurança do cetoconazol xampu 20mg/mL em 2.980 indivíduos que participaram de 22 estudos clínicos. Administrou-se topicamente cetoconazol xampu no couro cabeludo e/ou pele. Com base nos dados de segurança reunidos a partir desses estudos clínicos, não houve reações adversas relatadas com incidência $\geq 1\%$.

A seguinte lista mostra as reações adversas que têm sido relatadas com o uso de cetoconazol xampu a partir tanto do estudo clínico quanto das experiências pós-comercialização. As categorias de frequência exibidas usam a seguinte convenção:

Muito comuns ($\geq 1/10$);

Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muito raras ($< 1/10.000$);

Desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados de estudos clínicos disponíveis).

Distúrbios do Sistema Nervoso

Incomuns: Disgeusia.

Infecções e Infestações

Incomuns: Foliculite.

Distúrbios Oculares

Incomuns: Irritação ocular;

Aumento de lacrimejamento.

Distúrbios Cutâneos e de Tecido Subcutâneo

Incomuns: Acne;

Alopecia;

Dermatite por contato;

Pele seca;

Textura anormal do cabelo;

Exantema;

Sensação de queimação da pele;

Distúrbio cutâneo;

Esfoliação cutânea.

Desconhecidos: Urticária;

Alterações da cor do cabelo.

Distúrbios Gerais e Afecções em Local de Administração

Incomuns: Eritema em local de aplicação;

Irritação em local de aplicação;

Hipersensibilidade em local de aplicação;

Prurido em local de aplicação;

Pústulas em local de aplicação;

Reação em local de aplicação.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Caso cetoconazol xampu seja ingerido acidentalmente, devem ser realizadas medidas de suporte e sintomáticas.

Para evitar aspiração, não se deve promover êmese ou lavagem gástrica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0715

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2018	0331876/18-1	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	26/04/2018	0331876/18-1	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	26/04/2018	Versão inicial	VPS	-20mg/g xampu ct fr x 100ML.



cetoconazol

Crema dermatológico 20mg/g

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



cetoconazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Creme dermatológico 20mg/g

Embalagem contendo 1 bisnaga com 30g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do creme dermatológico contém:

cetoconazol.....20mg

Excipiente q.s.p.....1g

Excipientes: trolamina, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, polissorbato 80, propilenoglicol, álcool cetoestearílico/polissorbato 60 e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para aplicação tópica no tratamento de micoses superficiais incluindo dermatofitoses (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea manus* e *Tinea pedis*), candidíase cutânea e pitíriase versicolor.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Trinta e quatro pacientes (entre 2 e 82 anos) com dermatomicoses de várias origens foram tratados com cetoconazol creme 2% uma ou duas vezes ao dia durante 4 semanas. Destes pacientes, 10 estavam infectados por *C. albicans*, 8 por *M. canis*, 6 por *T. rubrum* e 10 com outros dermatófitos. Foram realizadas avaliações microscópicas, de cultura e sintomas quando os pacientes foram selecionados e após 15 e 30 dias de tratamento.

Uma melhora significativa já foi observada no segundo exame. Entre os sintomas, especialmente a inflamação diminuiu rapidamente. Este fenômeno pode estar relacionado ao efeito anti-inflamatório do cetoconazol. A tolerância foi muito boa e apenas um caso de prurido foi observado.¹

Um estudo realizado para avaliar a segurança e eficácia do cetoconazol creme 2%, aplicado uma vez ao dia, no tratamento de *Tinea pedis*, *cruris* e *corporis*, envolveu 256 pacientes, dos quais 232 foram elegíveis para avaliação de eficácia através de evidências micológicas (*Trichophyton* sp, *Microsporum* sp, *Epidermophyton floccosum*). Os sintomas foram avaliados após 4 e 8 semanas de tratamento; recidivas foram avaliadas 4 semanas após o fim do tratamento. Os sintomas diminuíram significativamente durante o tratamento. Uma resposta boa ou excelente foi

observada em 82% dos casos. Ao final do tratamento, 113 pacientes tiveram todos os seus sintomas classificados como ausentes ou leves.²

Em outro estudo, *Malassezia furfur* foi confirmada através de exames microscópicos em 101 pacientes com recorrentes lesões por *Tinea versicolor*. Por meio de um ensaio clínico comparativo duplo-cego, os pacientes foram randomicamente escolhidos para usar cetoconazol 2% ou placebo creme uma vez ao dia. No final do tratamento, 98% dos pacientes usando cetoconazol ($p < 0,0001$) e 28% daqueles usando placebo responderam clinicamente. Houve uma cura micológica total de 84% nos pacientes usando cetoconazol creme 2% e de 10% naqueles usando placebo ($p < 0,0001$). Os pacientes tratados com cetoconazol, os quais estavam curados ao final do tratamento, permaneceram curados 8 semanas depois. Por contraste, 75% daqueles que responderam ao placebo tiveram recaída.³

Em outro estudo multicêntrico envolvendo 315 pacientes tratados com cetoconazol tópico, mais de 90% responderam ao tratamento. As indicações que melhor responderam ao tratamento foram *Tinea corporis* (94%), *Tinea cruris* (92%) e *Tinea manus* (91%). A cultura tornou-se negativa em 80 - 94% dos pacientes com dermatofitoses; todos os pacientes com infecções por levedura tiveram cultura negativa após o tratamento. Para todos os tipos de infecção, a resposta foi obtida em aproximadamente 4 semanas.⁴

Referências bibliográficas

1. Galiano P., et al. Il ketoconazolo crema 2% nel trattamento di dermatomycosis a varia etiologia. Studio in singolo-cieco su 34 pazienti. Il Dermatologo 1990, 12 (6), p.6-7.
2. Lester M. Ketoconazole 2% cream in the treatment of Tinea pedis, Tinea cruris, and Tinea corporis. Cutis 1995, 55 (3), p.181-183.
3. Savin RC, Horwitz SN. Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo in the treatment of tinea versicolor. J Am Acad Dermatol. 1986, 15 (3): 500-3.
4. Cauwenbergh GFMJ. et al. Topical Ketoconazole in Dermatology: A Pharmacological and Clinical Review. Mykosen 1984, 27 (8), 395-401.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O cetoconazol creme inibe a biossíntese de ergosterol no fungo e modifica a composição de outros componentes lipídicos na membrana.

Efeitos Farmacodinâmicos

O cetoconazol creme age rapidamente contra o prurido comumente observado nas infecções por dermatófitos e leveduras, assim como nas afecções da pele causadas pela presença de *Malassezia spp.* Esta melhora sintomática precede os primeiros sinais de melhora objetiva das lesões cutâneas.

Microbiologia

O cetoconazol, princípio ativo deste medicamento, é um derivado sintético do imidazol diossolano, que apresenta atividade antimicótica potente contra dermatófitos, tais como *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum* e *Microsporum spp.*, e também contra leveduras, incluindo *Malassezia spp.* e *Candida spp.* O efeito sobre a *Malassezia spp.* é especialmente muito pronunciado.

Propriedades Farmacocinéticas

Após aplicação tópica de cetoconazol, as concentrações plasmáticas de cetoconazol não foram detectáveis em adultos. Em um estudo em crianças com dermatite seborreica (n=19), no qual foram aplicadas aproximadamente 40g de cetoconazol creme 2% diariamente em 40% da área de

superfície corporal, foram detectados níveis plasmáticos variando de 32 a 133ng/mL de cetoconazol em 5 crianças.

Dados Pré-Clínicos de Segurança

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para os seres humanos com base nos estudos convencionais, incluindo irritação primária ocular e dérmica, sensibilização dérmica e toxicidade dérmica de dose repetida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado aos pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cetoconazol ou aos excipientes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cetoconazol não pode ser usado na conjuntiva, não estando indicado para infecções oftálmicas. Se coadministrado com um corticosteroide tópico, para prevenir o efeito rebote após parada abrupta de um tratamento prolongado com corticosteroide tópico, recomenda-se continuar a aplicação com um corticosteroide de menor potência pela manhã e aplicar cetoconazol à noite, e subsequentemente e gradualmente retirar o tratamento com o corticosteroide tópico após um período de 2 a 3 semanas.

Devem ser praticadas medidas gerais de higiene para auxiliar no controle de fatores de contaminação ou reinfecção.

Lavar as mãos cuidadosamente antes e após aplicar o creme.

Manter roupas e toalhas de uso pessoal separadas, evitando contaminar os familiares. Trocar regularmente a roupa que está em contato com a pele infectada para evitar reinfecção.

Gravidez (Categoria C)

Não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Após aplicação tópica de cetoconazol, as concentrações plasmáticas de cetoconazol não foram detectáveis em adultos. Não existem riscos conhecidos associados ao uso de cetoconazol durante a gravidez. Caso ocorra gravidez ou a paciente esteja amamentando, o médico deve ser informado.

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

Lactação: Não há estudos adequados e controlados em mulheres lactantes. Não existem riscos conhecidos associados ao uso de cetoconazol durante a lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não foram descritas interações medicamentosas com o uso de cetoconazol creme.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de 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: Creme de cor branca, inodoro e homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso externo

Coloque a bisnaga com a tampa virada para cima, em seguida, realize leves batidas sobre uma superfície plana e aguarde alguns segundos para que o produto se deposite na parte inferior da bisnaga e não haja o desperdício ao romper o lacre.

Abrir o tubo desrosqueando a tampa. Furar o selo do tubo com a ponta que está na própria tampa. O cetoconazol não deve ser aplicado somente na área infectada, mas também ao redor dela. Lavar as mãos cuidadosamente após aplicar o creme.

O cetoconazol deve ser aplicado nas áreas infectadas uma vez ao dia. O tratamento deve ser mantido por mais alguns dias após o desaparecimento dos sintomas e das lesões. Observam-se resultados favoráveis após 4 semanas de tratamento, dependendo, obviamente, do tipo de micose, extensão e intensidade das lesões. Devem ser praticadas medidas gerais de higiene para auxiliar no controle de fatores de contaminação ou reinfeção.

Populações especiais

Crianças: Existem dados limitados do uso de cetoconazol creme 2% em pacientes pediátricos.

Administração

Este é um medicamento de uso tópico na pele.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como sendo razoavelmente associados ao uso de cetoconazol baseado na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com cetoconazol não pode ser estabelecida de modo confiável em casos individuais. Além disso, tendo em vista que os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas em estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de Estudos Clínicos

A segurança de cetoconazol creme foi avaliada em 1.079 indivíduos participantes de 30 estudos clínicos em que o produto foi aplicado diretamente na pele. As reações adversas observadas estão descritas a seguir.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): eritema no local de aplicação (1,0%), prurido no local de aplicação (2,0%), sensação de queimadura na pele (1,9%).

As reações adversas adicionais relatadas por <1% dos indivíduos durante as coletas de dados dos estudos clínicos estão descritas na Tabela a seguir.

Reações adversas relatadas por <1% dos 1.079 indivíduos durante 30 estudos clínicos para cetoconazol creme.

Sistemas / Órgãos
Condições do Local de Administração e Doenças em Geral
Sangramento no local de aplicação
Desconforto no local de aplicação
Secura no local de aplicação
Inflamação no local de aplicação
Irritação no local de aplicação
Parestesia no local de aplicação

Reação no local de aplicação
Doenças do Sistema Imunológico
Hipersensibilidade
Doenças de Pele e Tecidos Subcutâneos
Erupção bolhosa
Dermatite de contato
Erupção cutânea
Esfoliação da pele
Pele pegajosa

Dados de Pós-comercialização

A reação adversa identificada durante a experiência de pós-comercialização com cetoconazol creme baseada em relatos espontâneo de pacientes está listada a seguir:

Reação Muito rara (<1/10.000, incluindo relatos isolados):

Doenças de Pele e Tecidos Subcutâneos: Urticária.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Aplicação Tópica: A aplicação tópica excessiva pode levar ao eritema, edema e uma sensação de queimação, que desaparecerá quando o tratamento for descontinuado.

Ingestão Acidental: Caso ocorra ingestão acidental, medidas adequadas de suporte e controle dos sintomas devem ser tomadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0715

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/2018	0331876/18-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/04/2018	0331876/18-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC – 60/12	26/04/2018	Versão inicial	VP	- 20mg/g crem derm ct bg al x 30g.
04/10/2021	3914506/21-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	04/10/2021	3914506/21-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	04/10/2021	9. Reações adversas	VPS	- 20mg/g crem derm ct bg al x 30g.
24/03/2023	0299239/23-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	24/03/2023	0299239/23-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC – 60/12	24/03/2023	8. Posologia e modo de usar Dizeres legais (SAC)	VPS	- 20mg/g crem derm ct bg al x 30g.