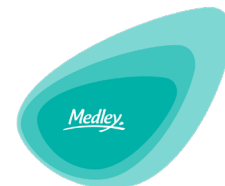


cetoconazol

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

comprimido

200 mg



cetoconazol

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 200 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cetoconazol 200 mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido

(amido, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, povidona)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Devido ao risco de toxicidade hepática grave cetoconazol comprimidos 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, histoplasmose, cromomicose, e paracoccidioidomicose, em pacientes que apresentaram falha ou intolerância a outras terapias.

Este medicamento 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 (400 mg/dia) e uma dose alta (800 mg/dia) de cetoconazol oral foram comparadas em 80 pacientes com blastomicoses e 54 pacientes com histoplasmose. 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 histoplasmose tratados foi de 85%.¹ 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.²

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.

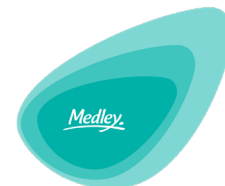
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 ficomicetos, 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 12 mseg 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 200 mg 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 400 mg 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 200 mg, juntamente com uma refeição, os picos das concentrações plasmáticas médias são obtidos dentro de 1 a 2 horas, correspondendo a aproximadamente 3,5 mcg/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- H_2 , 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 cérebro-espinhal.

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 microssomais 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

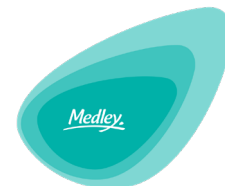
Em pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética como um todo não foi significativamente diferente quando comparada com indivíduos saudáveis.

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 10 mg/kg) e em pacientes pediátricos de 5 meses de idade e mais velhos (doses diárias de 3 a 13 mg/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 200-400 mg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento 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 algum 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido ao risco de hepatotoxicidade grave, cetoconazol comprimidos 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 comprimidos.

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.

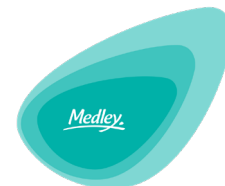
Monitoramento da função hepática

Monitorar a função hepática (tais como GGT, fosfatase alcalina, TGO, TGP e bilirrubina) em todos os pacientes em tratamento com cetoconazol comprimidos. 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.

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

Lactação

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

Fertilidade

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

Categoria de risco na gravidez C:

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 comprimidos em crianças com peso inferior a 15 kg é muito limitado. Portanto, o uso deste medicamento 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. Este medicamento 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 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 este medicamento 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 10 mg/kg/dia em ambos os estudos.

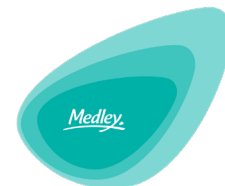
Estudos eletrofisiológicos mostraram que o cetoconazol inibe o componente de ativação rápida da corrente tardia retificadora de potássio cardíaca, prolonga a duração do potencial de ação e pode prolongar o intervalo QT.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O cetoconazol não é carcinogênico ou genotóxico.

Toxicologia reprodutiva

Em estudos sobre reprodução, em doses muito altas, tóxicas para a mãe (≥ 80 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 40 mg/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 justificarem o risco ao feto.

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. O 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 comprimidos.
- 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.

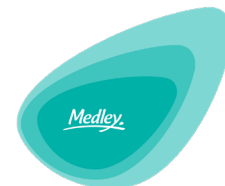


Os medicamentos que interagem são caracterizados como segue:

- “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 Antiemético	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, pimozida, 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	bepidil, felodipina, lercanidipina, nisoldipina		Outras di-hidropiridinas, verapamil
Medicamentos Cardiovasculares, Diversos	ivabradina, ranolazina		alisquireno
Diuréticos	eplerenona		
Medicamentos Gastrointestinais	cisaprida, domperidona		aprepitanto
Imunossupressores		everolimo	budesonida, ciclesonida, ciclosporina, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, rapamicina (também conhecida como sirolimo), tacrolimo, tensiolimo
Medicamentos Reguladores de Lipídios	lovastatina, sinvastatina		atorvastatina
Medicamentos Respiratórios		salmeterol	
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), Antidepressivos Tricíclicos e Relacionados			reboxetina
Medicamentos Urológicos		vardeafila	fesoterodina, imidafenacina, sildenafil, 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.

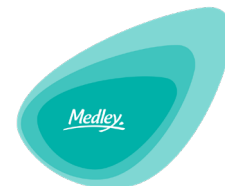
7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de 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

Este medicamento se apresenta na forma de comprimido circular branco a levemente rosado, plano, com bordas chanfradas, sulcado em uma face e gravado Medley na outra.

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 comprimidos, 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 comprimido deve ser administrado por via oral durante uma das refeições diárias, para absorção máxima. Quando a acidez gástrica está reduzida, a absorção do cetoconazol 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 comprimidos com uma bebida ácida. A atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de cetoconazol aumentada, se necessário.

Adultos

Um comprimido (200 mg) 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 (400 mg), uma vez ao dia.

Crianças

Crianças que pesam mais que 30 kg geralmente necessitam de 1 comprimido (200 mg) uma vez ao dia. Algumas vezes, essa dose pode ser aumentada para 2 comprimidos (400 mg), de uma só vez, diariamente. **Crianças com peso entre 15 e 30 kg** necessitam da metade de um comprimido (100 mg) por dia durante uma refeição.

Este medicamento 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 comprimidos foi avaliada em 4735 indivíduos em 92 estudos clínicos nos quais os comprimidos de cetoconazol foram administrados para tratar infecção fúngica ou em voluntários saudáveis.

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

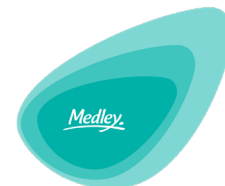
Tabela 1. Reações Adversas relatadas por $\geq 1\%$ de 4735 indivíduos tratados com cetoconazol comprimidos em 92 estudos clínicos
--



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
Classe de Sistema/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 ao 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
distúrbio 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, fotossensibilidade.

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 200 mg ou 400 mg.

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

10. SUPERDOSE

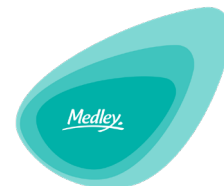
Não há antídoto conhecido para o cetoconazol.

Sinais e Sintomas

As reações adversas ao medicamento relatadas por pacientes que tomaram altas doses de cetoconazol comprimidos foram avaliadas em 6 estudos clínicos, em um total de 459 pacientes, nos quais foi administrado cetoconazol comprimidos em doses de 1.200 mg 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS – 1.8326.0093
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Registrado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP
CNPJ: 10.588.595/0010-92

Fabricado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Estácio de Sá, 1144– Campinas – SP
Indústria Brasileira

IB270519C



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/08/2015.

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Medley.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2021	4042367/21-1	11862 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Mudanças nos limites de especificação fora de limites aprovados anteriormente	13/06/2022	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
30/07/2021	2978120/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
23/04/2021	1560092/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
27/09/2019	2277458/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de	16/09/2019	2182593/19-9	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de	16/09/2019	DIZERES LEGAIS	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10

		Texto de Bula – RDC 60/12			razão social do local de fabricação do medicamento				200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
16/02/2016	1272622/16-2	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	16/02/2016	1272622/16-2	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	16/02/2016	DIZERES LEGAIS	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
28/10/2015	0947879/15-5	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	28/10/2015	0947879/15-5	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	28/10/2015	- RESTRIÇÃO DE USO - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
23/09/2015	0846516/15-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Como Medley Farmacêutica Ltda)	05/11/2014	1001566/14-3	1959 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	11/05/2015	DIZERES LEGAIS (Como Medley Farmacêutica Ltda)	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
14/04/2015	0321710/15-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	14/04/2015	0321710/15-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	14/04/2015	DIZERES LEGAIS	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
26/09/2013	0815218/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2013	0815218/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2013	VERSÃO INICIAL	VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30