Biosintética
uma empresa achê

cetoconazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Embalagens com 10 e 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de cetoconazol contém:
cetoconazol .....200 mg
Excipientes: manitol, amido, celulose microcristalina, corante azul FDC nº 2, estearato de magnésio, goma acácia, amidoglicolato de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Cetoconazol comprimidos é um medicamento a base de cetoconazol que você deve usar para o tratamento de infecções causadas por fungos ou leveduras.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?
Cetoconazol comprimidos é indicado para o tratamento de infecções na pele, cabelo e membrana mucosa, que não podem ser tratadas com a aplicação direta do medicamento na área infectada, infecção persistente na vagina, infecções na boca, garganta e estômago, intestino, outros órgãos internos ou vários órgãos ao mesmo tempo.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Contraindicações
Você não deve tomar cetoconazol comprimidos se você apresentar maior sensibilidade (alergia) ao cetoconazol ou aos excipientes da formulação.
Não tome cetoconazol comprimidos caso você tenha doença do fígado. Se você tiver dúvidas, consulte o seu médico.
Você não deve tomar nenhum dos medicamentos abaixo enquanto estiver tomando cetoconazol comprimidos:
- **certos medicamentos para alergia, como terfenadina, astemizol e mizolastina;**
- **halofantrina, medicamento usado no tratamento da malária;**
- **levacetilmetadol (levometadil), medicamento para dor severa ou para controlar adicção;**
- **cisaprida, medicamento usado para certos problemas digestivos;**
- **domperidona, medicamento utilizado para náuseas, vômito e desconforto relacionado tanto a diminuição do esvaziamento do estômago como ao refluxo do ácido do estômago para o esôfago.**
- **certos medicamentos que reduzem o colesterol, por exemplo, sinvastatina e lovastatina;**
- **certos comprimidos para dormir à base de midazolam e triazolam;**
- **pimozida ou sertindol, medicamentos para distúrbios psicóticos;**
- **certos medicamentos usados para tratar irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina, disopiramida e dofetilida;**
- **certos medicamentos para tratamento de angina (dor no peito em aperto) e pressão sanguínea elevada, como bepridil, eplerenona e nisoldipino;**
- **medicamentos conhecidos como alcaloides de ergot, como ergotamina, di-hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), metilergometrina (metilergonovina): usados no controle de sangramento e manutenção da contração uterina após o parto;**
- **irinotecano, um medicamento anticancerígeno;**
- **everolimo, geralmente utilizado após transplante de órgão.**

Advertências
Informe o seu médico se você estiver tomando outros medicamentos, pois a ingestão ao mesmo tempo de cetoconazol comprimidos com outros medicamentos pode ser prejudicial. Certifique-se de ter relatado sobre qualquer medicamento que esteja tomando, prescrito ou não por um médico, incluindo suplementos e produtos naturais.
Durante o tratamento com cetoconazol comprimidos podem, algumas vezes, ocorrer distúrbios no fígado, até mesmo em tratamentos curtos. Entretanto, as chances disto acontecer são maiores se você usar cetoconazol comprimidos por longos períodos, se você sabe que tem problemas no fígado ou de hipersensibilidade a medicamentos. Você pode reconhecer os distúrbios hepáticos através dos seguintes sintomas: urina escura, fezes esbranquiçadas, pele amarelada, dor abdominal, cansaço não usual e/ou febre. Nestes casos o tratamento com cetoconazol comprimidos deve ser suspenso e seu médico imediatamente comunicado.
Antes de você iniciar o tratamento com cetoconazol comprimidos, seu médico irá solicitar alguns exames laboratoriais para assegurar-se de que seu fígado está funcionando normalmente. Se o tratamento com cetoconazol comprimidos se estender, seu médico solicitará exames de sangue regularmente para detectar distúrbios hepáticos precocemente no sangue.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas.
Apesar de não ter sido observado o efeito do cetoconazol comprimidos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas, você não deve exercer estas atividades se estiver com tontura ou tiver tomado bebidas alcoólicas.

Gravidez
Em caso de gravidez ou suspeita de gravidez, informe seu médico, pois ele irá decidir se você tomará cetoconazol comprimidos.

Amamentação
Você não deve amamentar se estiver tomando cetoconazol comprimidos, pois pequenas quantidades de cetoconazol podem estar presentes no leite materno.

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

Interações Medicamentosas
Algumas pessoas sentem-se indispostas ao tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com cetoconazol comprimidos. Portanto, você não deve tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com cetoconazol comprimidos.
Deve haver quantidade suficiente de ácido no estômago para que cetoconazol comprimidos seja absorvido de forma apropriada. Assim, você não deve tomar medicamentos que neutralizam o ácido do estômago antes de duas horas após tomar cetoconazol comprimidos.
Pela mesma razão, se você usa medicamentos que inibem a produção de ácido do estômago, você deve tomar cetoconazol comprimidos com refrigerante tipo cola.
Saliente ao seu médico quais medicamentos você está tomando atualmente. Em particular, alguns medicamentos você não deve tomar no mesmo período e para outros algumas adaptações são necessárias.
Exemplos de medicamentos que você não deve tomar durante o tratamento com cetoconazol comprimidos:
- certos medicamentos para alergia, como terfenadina, astemizol e mizolastina;
- halofantrina, medicamento utilizado no tratamento da malária;
- levacetilmetadol (levometadil), medicamento para dor severa ou para controlar adicção;
- cisaprida, um medicamento usado para certos problemas digestivos;
- domperidona, medicamento utilizado para náuseas, vômito e desconforto relacionado tanto a diminuição do esvaziamento do estômago como ao refluxo do ácido do estômago para o esôfago.
- certos medicamentos que diminuem o colesterol (ex.: sinvastatina e lovastatina);
- certas pílulas para dormir: midazolam e triazolam;
- pimozida ou sertindol, medicamentos usados para distúrbios psicóticos;
- certos medicamentos usados para tratar irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina, disopiramida e dofetilida;
- certos medicamentos usados para o tratamento de angina (dor no peito em aperto) ou pressão sanguínea elevada como bepridil, eplerenona e nisoldipino;
- medicamentos conhecidos como alcaloides de ergot, como ergotamina, di-hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), metilergometrina (metilergonovina): usados no controle de sangramento e manutenção da contração uterina após o parto;
- irinotecano, um medicamento anticancerígeno;
- everolimo, geralmente utilizado após transplante de órgão.

A combinação com alguns medicamentos pode exigir uma adaptação da dose ou do cetoconazol comprimidos ou do(s) outro(s) medicamento(s). Como exemplo, temos:
- certos medicamentos para enxaqueca (ergotamina e di-hidroergotamina);
- medicamentos para tuberculose (ex.: rifampicina, rifabutina e isoniazida) e epilepsia (ex.: carbamazepina e fenitoína);
- alguns medicamentos que agem no coração e vasos sanguíneos (digoxina e verapamil bloqueador do canal de cálcio);
- medicamentos que diminuem a coagulação sanguínea;
- metilprednisolona, budesonida, fluticasona e dexametasona, medicamentos contra inflamação no corpo, asma e alergias, administrados por via oral, injetável ou inalatória;
- ciclosporina, tacrolimo e rapamicina (sirolimo) que são administrados, em geral, após um transplante de órgão;
- certos inibidores da protease do HIV;
- nevirapina, um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa do HIV;
- certos medicamentos usados para o tratamento do câncer, incluindo bussulfano, docetaxel, erlotinibe e imatinibe;
- certos medicamentos para ansiedade ou para dormir (tranquilizantes), como buspirona, alprazolam e brotizolam;
- sildenafil, para disfunção erétil;
- trimetrexato, usado para tratar um certo tipo de pneumonia;
- ebastina, para alergia;
- atorvastatina, medicamento utilizado para diminuir o colesterol;
- reboxetina, usado no tratamento da depressão;
- alguns medicamentos para dor como fentanila e alfentanila;
- cilostazol, usado para auxiliar a circulação;
- eletriptano, usado para enxaquecas;
- repaglinida, usada para diabetes;
- tolterodina e solifenacina, usada para auxiliar no controle da necessidade de urinar muito frequentemente,
- quetiapina, utilizado para distúrbios psicóticos.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias, embora o uso documentado de cetoconazol comprimidos em crianças com peso inferior a 15 kg seja limitado.

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

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

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Aspecto Físico
Comprimido azul e com gravação em uma das faces.

Características Organolépticas
Não se aplica.

Dosagem
A dose e o tempo de tratamento com cetoconazol comprimidos dependem do tipo de fungo e do local da infecção. Seu médico o informará exatamente o que você deve fazer. O período de tratamento pode variar de 5 dias a 12 meses.

Adultos e crianças que pesam mais que 30 kg geralmente necessitam de 1 comprimido ao dia. Algumas vezes, essa dose pode ser aumentada para 2 comprimidos, 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.

Cetoconazol comprimidos não é recomendado para crianças com peso inferior a 15 Kg.

Como Usar
Você deve tomar cetoconazol comprimidos por via oral, durante uma das refeições diárias, com um pouco de líquido.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?
Em geral, cetoconazol comprimidos é bem tolerado. Os seguintes efeitos desagradáveis ocorrem algumas vezes:
- **Enjoo, náusea, dor abdominal e diarreia podem ocorrer, mas geralmente não são sérios. Dor de cabeça, tontura, sonolência, sensibilidade à luz forte, sensibilidade à luz solar, sensação de formigamento diminuição no número de plaquetas, inchaço das mamas, impotência masculina ou distúrbios menstruais também podem ocorrer.**
- **O aumento de sensibilidade (alergia) ao cetoconazol comprimidos é raro. Pode ser identificado se você apresentar vermelhidão da pele ou urticária, coceira, sensação de falta de ar ou inchaço no rosto. Neste caso, pare de tomar o medicamento e procure seu médico. Se você tiver algum problema respiratório, procure auxílio médico imediatamente.**
- **A ocorrência de problemas no fígado é rara. Pode ocorrer se você toma cetoconazol comprimidos por período prolongado. Os sintomas são: urina escura, fezes claras, pele amarelada, dor abdominal, cansaço anormal e/ou febre. Neste caso pare de tomar o medicamento e procure o seu médico imediatamente (Veja o item "Advertências").**
- **Muito raramente, ocorre insuficiência da glândula adrenal (uma pequena glândula próxima dos rins).**

Não hesite em relatar qualquer outro efeito indesejável a seu médico ou farmacêutico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?
Se você ingeriu acidentalmente uma quantidade maior de cetoconazol comprimidos, entre em contato com o seu médico imediatamente. Ele decidirá quais são as medidas mais apropriadas no seu caso.

Informação ao médico em caso de superdosagem
Nos casos de superdosagem acidental, o tratamento consiste em medidas de suporte. Durante a primeira hora de ingestão, lavagem gástrica pode ser feita. Se considerado apropriado carvão ativado pode ser administrado.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
O cetoconazol é um derivado sintético do imidazol dioxolano, com atividade fungicida ou fungistática contra dermatófitos, leveduras (*Candida, Pityrosporum, Torulopsis, Cryptococcus*), fungos dimórficos e eumicetos. Menos sensíveis são *Aspergillus* spp, *Sporothrix schenkii*, 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 em 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 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 na concentração plasmática de testosterona. A concentração de testosterona retorna a concentração antes da dose inicial em 24 horas após a administração de cetoconazol.
Durante a terapia prolongada desta dose, a concentração de testosterona não é usualmente significativamente diferente dos controles. Em voluntários que receberam doses diárias de 400 mg ou mais, cetoconazol mostrou reduzir a resposta do cortisol à estimulação do ACTH (Veja o item "Advertências").

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 média são obtidos dentro de 1 a 2 horas, correspondendo a aproximadamente 3,5 mcg/mL.

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 cerebroespinhal.

Metabolismo
Após a absorção no trato gastrintestinal, o cetoconazol é convertido em diversos metabólitos inativos. As principais vias metabólicas identificadas são oxidação e degradação dos anéis imidazólico e piperazínico, por enzimas microssomais hepáticas. Adicionalmente, ocorre odealquilação 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 intestino.

População sob condições especiais.
Em pacientes com insuficiência hepática ou renal a farmacocinética como um todo não foi significativamente diferente quando comparada com indivíduos saudáveis. (Veja os itens Contraindicações e Advertências).

RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia do cetoconazol foi avaliada em 45 pacientes com dermatofitoses, 12 com candidíase, 2 com esporotricose cutânea, 1 com criptococose cutânea primária e 1 com aspergilose pulmonar. Os pacientes receberam 200 mg de cetoconazol diariamente até a cura completa, exceto aqueles com vulvovaginites os quais receberam 400 mg/dia durante 5 dias. Todos os pacientes com dermatofitoses obtiveram a cura entre 20 e 40 dias. Não foram observadas recidivas no acompanhamento pós-terapia. Todos os pacientes com candidíase foram curados, com apenas uma recidiva. Os pacientes com micoses profundas recuperaram-se, exceto um com esporotricose cutânea, o qual demonstrou ligeira melhora.[1]
Um estudo multicêntrico duplo-cego foi conduzido utilizando o cetoconazol e um comparativo para o tratamento de dermatomicoses. Dos 130 casos (127 pacientes) avaliados, 66 foram tratados com uma dose única diária de 200 mg de cetoconazol e 64 com uma dose única diária do comparativo durante 2 a 16 semanas. A remissão observada com o uso do cetoconazol (61%) foi significativamente maior (p=0,02) do que a observada com o comparativo (39%) e a proporção de recidivas dentro de dois meses foi significativamente menor (p<0,01) no grupo cetoconazol (9%) do que no grupo comparativo (43%).[2]
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%.[3]
Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, 57 pacientes com três ou mais fatores clínicos de risco para infecções por cândida, 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 cândida foi significativamente menor no grupo do cetoconazol do que no grupo placebo.[4]
Em um estudo prospectivo, controlado com placebo, 74 mulheres com candidíase vaginal recorrente foram tratadas com cetoconazol oral (400 mg/dia/14 dias) e foram randomicamente escolhidas para receber placebo, cetoconazol profilático (400 mg/dia/5 dias) ou dose baixa de cetoconazol (100 mg/dia/6 meses). No final de 12 meses de acompanhamento, 42,9% das pacientes tratadas com cetoconazol para profilaxia (p<0,05) e 52,4% daquelas tratadas com a dose baixa (p<0,05) permaneceram assintomáticas, em comparação com 23,8% daquelas do grupo placebo.[5]

Referências

1. Difonzo EM., et al. Therapeutic Experience with Ketoconazole. Drugs Exp Clin Res. 12 (5): 397-403, 1986.
2. Jolly HW., et al. A Multicentre Double-blind Evaluation of Ketoconazole in the Treatment of Dermatomycoses. Cutis. 31(2): 208-10, 212-3 passim.Feb, 1983.
3. 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.
4. Slotman GJ, Burchard KW. Ketoconazole Prevents Candida Sepsis in Critically Ill Surgical Patients. Arch Surg. 1987; 122(2): 147-51.
5. Sobel JD. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. A Prospective Study of the Efficacy of Maintenance Ketoconazole Therapy. N Engl J Med. 1986; 315(23): 1455-8.

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.
Indicações são:
Infecções da pele, cabelo e mucosa, causadas por dermatófitos e/ou leveduras que não podem ser tratadas topicamente devido ao local ou extensão da lesão ou infecção profunda da pele.
- Dermatofitoses

SAP 4433400(D) - BU 04 - PH 4983 08/12

- Pitiríase versicolor
- Foliculite por Pityrosporum
- Candidíase cutânea
- Candidíase mucocutânea crônica
- Candidíase orofaríngea e esofágica
- Candidíase vaginal crônica recidivante

Infecções fúngicas sistêmicas: o cetoconazol não penetra bem no SNC. Assim, meningites fúngicas não devem ser tratadas com cetoconazol oral.
- Paracoccidioidomicose
- Histoplasmose
- Coccidioidomicose
- Blastomicose

CONTRAINDICAÇÕES
Cetoconazol comprimidos é contraindicado nas seguintes situações:
- **Em pacientes com hipersensibilidade ao cetoconazol ou aos excipientes da formulação.**
- **Em pacientes com patologia hepática aguda ou crônica.**
- **Co-administração de cetoconazol e dos substratos do CYP3A4 astemizol, bepridil, cisaprida, disopiramida, dofetilida, halofantrina, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol ou terfenadina é contraindicada uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a ocorrências raras de "Torsades de Pointes".**
- **Co-administração com a domperidona é contraindicada dado que esta combinação pode levar ao prolongamento do QT.**
- **Co-administração com triazolam e midazolam oral.**
- **Co-administração com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 tais como sinvastatina e lovastatina.**
- **Co-administração de alcaloides de ergot como di-hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina)**
- **Co-administração de nisoldipino**
- **Co-administração de eplerenona**
- **Co-administração de irinotecano**
- **Co-administração de everolimo**

Veja também o item "Interações Medicamentosas".

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO
Cetoconazol comprimidos deve ser administrado por via oral durante uma das refeições diárias, para absorção máxima. A absorção é prejudicada quando a acidez gástrica está diminuída. Em pacientes recebendo, também, antiácidos (ex: hidróxido de alumínio), estes devem ser administrados pelo menos duas horas após a tomada de cetoconazol comprimidos. Em pacientes com acloridria, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida (ex: antagonistas H_2, inibidores da bomba de próton), recomenda-se administrar cetoconazol comprimidos com refrigerante tipo cola.

POSOLOGIA
Adultos
Adultos com *Candidíase vaginal:* dois comprimidos (400 mg) em uma só tomada diária, junto com refeição.
Adultos (todas as demais indicações): um comprimido (200 mg) ao dia, junto com uma refeição. Em infecções muito graves, ou quando a resposta clínica for insuficiente, dentro do prazo previsto, a dose de cetoconazol comprimidos pode ser aumentada para 2 comprimidos (400 mg), sempre uma vez ao dia. De acordo com os resultados obtidos nos estudos clínicos realizados, a duração do tratamento, em média, tem-se revelado a seguinte:
- candidíase vaginal: 5 dias consecutivos;
- micose de pele induzida por dermatofitófito; aproximadamente 4 semanas;
- micoses do couro cabeludo: 4 a 8 semanas;
- pitiríase versicolor: 10 dias;
- paracoccidioidomicose, histoplasmose e coccidioidomicose: a duração usual da terapia é de 6 meses;
- candidíase oral ou cutânea: 2 a 3 semanas;

Crianças
Crianças que pesam mais que 30 kg geralmente necessitam de 1 comprimido ao dia. Algumas vezes, essa dose pode ser aumentada para 2 comprimidos, 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.

Cetoconazol comprimidos não é recomendado para crianças com peso inferior a 15 Kg.

Para todas as indicações, o tratamento deve continuar sem interrupção até que parâmetros clínicos ou testes laboratoriais indiquem que a infecção micótica tenha sido resolvida. O período inadequado de tratamento pode propiciar a recorrência da infecção ativa. Entretanto, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a função hepática avaliada quando sinais e sintomas sugestivos de hepatite, tais como: anorexia, náusea, vômito, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura ocorrerem.
População especial: prejuízo hepático (veja "ContraIndicação").

ADVERTÊNCIAS
Devido ao risco de hepatotoxicidade séria, 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 antimicóticas.
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.

Hepatotoxicidade
Casos muito raros de hepatotoxicidade grave, incluindo casos fatais ou que necessitaram de transplante hepático, ocorreram com o uso de cetoconazol oral (Veja o item "Reações Adversas").
Alguns pacientes não apresentavam fator de risco para distúrbio hepático. Há relatos de ocorrência nos primeiros meses 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 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 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 fármacos, 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.
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 supra-renal deve ser monitorada em pacientes com insuficiência supra-renal ou no limite da normalidade, além dos pacientes em períodos prolongados de estresse (grande cirurgia, tratamento intensivo) e em pacientes sob terapia prolongada que apresentem sinais e sintomas sugerindo insuficiência supra-renal.

Acidez gástrica diminuída*:* a absorção é prejudicada quando a acidez gástrica está reduzida.
Em pacientes recebendo, também, antiácidos (ex: hidróxido de alumínio), estes devem ser administrados pelo menos duas horas após a tomada de cetoconazol comprimidos. Em pacientes com acloridria, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida (ex: antagonistas H_2, inibidores da bomba de próton), recomenda-se administrar cetoconazol comprimidos com refrigerante tipo cola.

Potencial para interações medicamentosas
Cetoconazol comprimidos tem potencial para interações medicamentosas clinicamente importantes (Veja o item "Interações Medicamentosas").

Efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas
Nenhum efeito tem sido observado.

Gravidez (Categoria C)
Há limitadas informações sobre o uso de cetoconazol comprimidos durante a gravidez. Estudos em animais tem mostrado toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Portanto, cetoconazol comprimidos 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.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Uso pediátrico
O uso documentado de cetoconazol comprimidos em crianças com peso inferior a 15 kg é muito limitado. Portanto, o uso de cetoconazol comprimidos em crianças pequenas não é recomendado. (Veja o item "Advertências").

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
1. Fármacos que afetam a absorção de cetoconazol
Fármacos que reduzem a acidez gástrica dificultam a absorção de cetoconazol.

2. Fármacos que afetam o metabolismo do cetoconazol
O cetoconazol é principalmente metabolizado através do citocromo CYP3A4.
Fármacos indutores de enzimas como a rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazida, nevirapina e fenitoína reduzem de forma significante a biodisponibilidade do cetoconazol. A combinação do cetoconazol com potentes indutores enzimáticos não é recomendada.
O ritonavir aumenta a biodisponibilidade do cetoconazol. Portanto, quando ele for administrado concomitantemente, deve-se considerar a redução da dose do cetoconazol.

3. Efeito do cetoconazol sobre o metabolismo de outros fármacos
O cetoconazol pode inibir o metabolismo de fármacos metabolizados por certas enzimas do citocromo P450, especialmente da família CYP3A. Isto pode resultar em aumento/prolongamento de seus efeitos, incluindo efeitos adversos.
Exemplos incluem:
Fármacos contraindicados durante o tratamento com cetoconazol comprimidos*:*
- Co-administração de substratos do CYP3A4, astemizol, bepridil, cisaprida, disopiramida, dofetilida, halofantrina, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol ou terfenadina com cetoconazol comprimidos é contraindicada uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode levar ao prolongamento do QT e a ocorrências raras de "Torsades de Pointes".
- Co-administração com a domperidona é contraindicada dado que esta combinação pode levar ao prolongamento do QT.
- Co-administração com triazolam e midazolam oral
- Co-administração com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 tais como sinvastatina e lovastatina.
- Co-administração de alcaloides de ergot, como di-hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina);
- Co-administração de nisoldipino
- Co-administração de eplerenona
- Co-administração de irinotecano
- Co-administração de everolimo

Quando co-administrado com cetoconazol oral, os seguintes fármacos devem ser usados com cautela, e suas concentrações plasmáticas, efeitos ou efeitos adversos devem ser monitorados, e suas doses devem ser reduzidas, se necessário, quando co-administradas com cetoconazol. Isto deve ser considerado quando prescritos concomitantemente com as seguintes medicações:
- Anticoagulantes orais;
- Inibidores da protease do HIV, tais como indinavir e saquinavir;
- Certos agentes antineoplásicos como alcaloides da vinca, busulfano, docetaxel, erlotinibe e imatinibe;
- Bloqueadores de canal de cálcio metabolizados pelo CYP3A4, tais como di-hidropiridinas e provavelmente verapamil;
- Certos agentes imunossupressores: ciclosporina, tacrolimo, rapamicina (sirolimo);
- Certos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 como atorvastatina
- Certos glicocorticoides como budesonida, fluticasona, dexametasona e metilprednisolona
- digoxina (via inibição da glicoproteína P)
- Outros: alfentanila, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamazepina, cilostazol, ebastina, eletriptano, fentanila, midazolam IV, quetiapina, reboxetina, repaglinida, rifabutina, sildenafil, solifenacina, tolterodina e trimexato.

Reações tipo dissulfiram, caracterizadas por rubor, "rash", edema periférico, náusea e cefaleia foram descritas após uso de bebidas alcóolicas, de forma excepcional. Todos os sintomas se resolveram completamente dentro de poucas horas.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
Estudos Clínicos
Em estudo multinacional, multicêntrico, aberto em pacientes com diversas micoses superficiais e profundas, os eventos adversos durante o tratamento com cetoconazol foram avaliados em 1361 casos, sendo relatados 149 (11%) de eventos adversos. Os eventos adversos foram resumidos com abordagem independente da avaliação da causalidade do investigador. Os eventos adversos relatados mais frequentes foram de origem gastrintestinal, por exemplo, náusea e vômito. Os eventos adversos relatados com incidência ≥ 0,5% estão representados na tabela 1.

Tabela 1: Eventos Adversos com Incidência ≥ 0.5% durante tratamento com cetoconazol em 1361 casos com diversas micoses superficiais e profundas

Localização Evento Adverso	Micose Superficial	Micose Profunda	Total
	% (N=1026)	% (N=335)	% (N=1361)
Distúrbio do Sistema Nervoso			
Dor de cabeça	0.7	0.9	0.7
Tontura	0.5	1.2	0.7
Sonolência	0.5	1.2	0.7
Distúrbio Gastrintestinal			
Náusea/Vômito	1.8	6.9	3.0
Dor abdominal	1.2	1.2	1.2
Diarreia	0.7	0.6	0.7
Distúrbios da Pele e tecido subcutâneo			
Prurido	0.8	3.3	1.4
"Rash"	0.6	0.6	0.6

Experiência pós-comercialização
Reações adversas a fármacos provenientes de relatos espontâneos durante a experiência de pós-comercialização mundial com cetoconazol comprimidos segundo critérios pré-estabelecidos estão indicados na tabela 2. As reações adversas dos fármacos foram classificadas pela frequência através da seguinte convenção:

Muito comum ≥ 1/10
Comum ≥ 1/100 e < 1/10
Incomum ≥ 1/1000 e < 1/100
Raro ≥ 1/10000 e < 1/1000
Muito raro < 1/10000, incluindo relatos isolados.

As frequências abaixo refletem as taxas de eventos adversos relatados, provenientes de relatos espontâneos, e não representam uma estimativa mais precisa do que a obtida em estudos clínicos ou epidemiológicos.

Tabela 2. Relatos pós-comercialização de reações adversas

Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático	
Muito raro	Trombocitopenia
Distúrbios do Sistema Imunológico	
Muito raro	Condições alérgicas, incluindo choque anafilático, reação anafilactoide e anafilática e edema angioneurótico.
Distúrbio do Sistema Endócrino	
Muito raro	Insuficiência adrenocortical
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Muito raro	Aumento reversível da pressão intracraniana (ex papiledema, fontanela protuberante em lactente), tontura, dor de cabeça, parestesia.
Distúrbio Óptico	
Muito raro	Fotofobia
Distúrbio Gastrintestinal	
Muito raro	Vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea.
Distúrbios Hepatobiliares	
Muito raro	Hepatotoxicidade grave incluindo icterícia, hepatite, necrose hepática confirmada por biópsia, cirrose, falência hepática incluindo casos resultando em transplante ou morte. (Veja o item "Advertências"). Teste de função hepática anormal.
Distúrbios Pele e Tecido Subcutâneo	
Muito raro	Urticária, prurido, "rash", alopécia
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas	
Muito raro	Disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio menstrual, azoospermia com doses maiores que a dose terapêutica recomendada de 200 mg ou 400 mg diária.

SUPERDOSE
Não há antídoto conhecido para cetoconazol. No caso de ingestão acidental excessiva, devem ser adotados os procedimentos de rotina. Lavagem gástrica pode ser feita dentro da primeira hora após a ingestão. Se considerado apropriado pode ser ministrado carvão ativado.

ARMAZENAGEM
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1213.0412

Farmacêutico Responsável:
Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)

SAP 4433400(D) - BU 04 - PH 4983 08/12

Uma dobra horizontal ao texto finalizando 280mm de altura.