



**CETONEO<sup>®</sup>**

**(cetoconazol)**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Comprimido**

**200mg**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****CETONEO®****cetoconazol****MEDICAMENTO SILIMAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****APRESENTAÇÃO**

Comprimido de 200mg: embalagem com 10 comprimidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

cetoconazol..... 200mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

(estearato de magnésio, celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, povidona e dióxido de silício).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1.INDICAÇÕES

O uso de Cetoneo<sup>®</sup> comprimidos deve ser restrito aos médicos com experiência em micoses superficiais e mucocutâneas.

Devido ao risco de toxicidade hepática grave, Cetoneo<sup>®</sup> comprimidos deve ser utilizado apenas se os benefícios potenciais forem considerados superiores aos potenciais riscos, considerando outras terapias antifúngicas eficazes.

As indicações são:

- Tinea capitis
- Foliculite por *Malassezia*
- Candidíase mucocutânea crônica

### 2.RESULTADO 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 200mg de cetoconazol diariamente até a cura completa, exceto aqueles com vulvovaginites, os quais receberam 400mg/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. <sup>1</sup>

Um estudo multicêntrico duplo-cego foi conduzido utilizando o cetoconazol e um comparador 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 comparador 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 comparador (39%) e a proporção de recidivas dentro de dois meses foi significativamente menor ( $p < 0,01$ ) no grupo cetoconazol (9%) do que no grupo comparador (43%).<sup>2</sup>

Em um estudo multicêntrico randomizado, prospectivo, a eficácia e a toxicidade de uma dose baixa (400mg/dia) e uma dose alta (800mg/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%.<sup>3</sup>

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 200mg 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.<sup>4</sup>

Em um estudo prospectivo, controlado por placebo, 74 mulheres com candidíase vaginal recorrente foram tratadas com cetoconazol oral (400mg/dia/14 dias) e foram randomicamente escolhidas para receber placebo, cetoconazol profilático (400mg/dia/5 dias) ou dose baixa de cetoconazol (100mg/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. <sup>5</sup>

### 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.

### 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Cetoneo® (cetoconazol) é um derivado sintético do imidazol dioxolano, com atividade fungicida ou fungistática contra dermatófitos, leveduras (*Candida*, *Malassezia*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), fungos dimórficos e eumicetos.

Menos sensíveis são *Aspergillus* spp, *Sporothrix schenckii*, alguns *Dematiaceae*, *Mucor* spp e outros ficomicetos, exceto *Entomophthorales*. Cetoneo® 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 200mg 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 msec 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.

O tempo estimado para se obter a resposta inicial do tratamento de Tinea capitis, foliculite por *Malassezia* e candidíase mucocutânea crônica é de uma semana.

### **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- $H^2$ , 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 200mg 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 cerebrospinal.

#### **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**

Cetoneo® 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 Cetoneo®. 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 pode 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**

O uso de Cetoneo® comprimidos deve ser restrito aos médicos com experiência em micoses superficiais e mucocutâneas.

Devido ao risco de hepatotoxicidade grave, Cetoneo® 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 Cetoneo® 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 Cetoneo®. 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 400mg, 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.

#### **Potencial para interações medicamentosas**

A coadministração de medicamentos específicos com cetoconazol pode resultar em alterações na eficácia de cetoconazol e/ou do medicamento coadministrado, efeitos de ameaça à vida e/ou morte súbita. Medicamentos que são contraindicados, não recomendados ou que deveriam ser usados com cautela em combinação com cetoconazol estão listados no item “Interações Medicamentosas”.

#### **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 ( $\geq 80\text{mg/kg/dia}$ ), o cetoconazol produziu efeitos embriotóxicos e teratogênicos (oligodactilia e sindactilia) nos filhotes. O risco potencial em humanos é desconhecido. Portanto, Cetoneo<sup>®</sup> 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.

#### **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 comprimidos em crianças com peso inferior a 15kg é muito limitado. Portanto, o uso de Cetoneo<sup>®</sup> comprimidos em crianças pequenas não é recomendado.

##### 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 Cetoneo<sup>®</sup> comprimidos 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.

#### 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  $40\text{mg/kg}$ . Não foram observados efeitos teratogênicos em camundongos em nenhum nível de dose testado até o máximo de  $160\text{mg/kg}$ .

### **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- $\text{H}^2$  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 cotratamento 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 Cetoneo® 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		apixavana, 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, pimozida, sertindol,		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirona,

	triazolam		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		aliscireno
Diuréticos	eplerenona		
Medicamentos Gastrintestinais	cisaprida, domperidona		aprepitanto
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		vardenafila	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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

**Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características do produto: comprimido circular, semiabaulado, sem sulco e branco.

**Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cetoneo® 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 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 Cetoneo® comprimidos 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.

### Adultos

Adultos: um comprimido (200mg) uma vez ao dia, junto com uma refeição. Quando a resposta clínica for insuficiente, seu médico poderá aumentar a dose de Cetoneo® comprimidos para 2 comprimidos (400mg), sempre uma vez ao dia. A duração usual do tratamento é:

- Tinea capitis: 4 semanas
- Foliculite por *Malassezia*: 2 a 4 semanas
- Candidíase mucocutânea crônica: 2 a 4 semanas

O tratamento deve ser mantido até a resolução da infecção fúngica ativa, mas não deve ultrapassar 4 semanas.

### Crianças

**Crianças que pesam mais que 30 kg** 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 30 kg** necessitam da metade de um comprimido (100 mg) por dia durante uma refeição.

**Cetoneo® não é recomendado para crianças com peso inferior a 15 kg.**

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.

### 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 saudáveis. As reações adversas que foram relatadas por  $\geq 1\%$  dos pacientes tratados com cetoconazol estão apresentadas no **Quadro 1**.

<b>Quadro 1. Reações Adversas relatadas por <math>\geq 1\%</math> de 4735 indivíduos tratados com cetoconazol comprimidos em 92 estudos clínicos</b>	
<b>Sistema de Classe/ Órgão</b>	<b>%</b>
Termo Preferencial	
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
dor abdominal	1,2

diarreia	1,8
náusea	2,5
<b>Distúrbios Hepatobiliares</b>	
função hepática anormal	1,2
<b>Distúrbios de Sistema Nervoso</b>	
cefaleia	2,4

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

<b>Quadro 2. Reações Adversas apresentadas por &lt; 1% dos indivíduos tratados com cetoconazol comprimidos em 92 estudos clínicos</b>	
<b>Classe de Sistema/Órgão</b>	
Termo preferencial	
<b>Distúrbios Endócrinos</b>	
ginecomastia	
<b>Distúrbios Oftalmológicos</b>	
fotofobia	
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
dor abdominal superior	
constipação	
boca seca	
disgeusia	
dispepsia	
flatulência	
descoloração da língua	
vômito	
<b>Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração</b>	
astenia	
calafrios	
fadiga	
fogacho	
mal-estar	
edema periférico	
pirexia	
<b>Distúrbios Hepatobiliares</b>	
hepatite	
icterícia	
<b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>	
reação anafilactoide	
<b>Investigações</b>	
Diminuição da contagem de plaquetas	
<b>Diminuição do Metabolismo e Nutricionais</b>	
intolerância ao álcool	
anorexia	
hiperlipidemia	
aumento do apetite	
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</b>	
mialgia	
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
tontura	
parestesia	
sonolência	
<b>Distúrbios Psiquiátricos</b>	
insônia	
nervosismo	
<b>Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b>	
distúrbio menstrual	

<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino</b>
epistaxe
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>
alopecia
dermatite
eritema
eritema multiforme
prurido
erupção cutânea
urticária
xeroderma
<b>Distúrbios Vasculares</b>
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 em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) 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.**

## **II – DIZERES LEGAIS:**

Registro M.S. nº 1.5584.0263

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

**Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



### Histórico de alteração para a 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/11/2013	0964994/13-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2013	0964994/13-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2013	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido
25/03/2015	0262876/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	25/03/2015	0262876/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	25/03/2015	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014.	VP/VPS	Comprimido



**CETONEO<sup>®</sup>**

**(cetoconazol)**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Creme**

**20mg/g**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****CETONEO®****cetoconazol****APRESENTAÇÃO**

Creme. Bisnaga contendo 30g.

**VIA DE ADMISTRAÇÃO: DERMATOLÓGICA****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada grama do creme contém:

cetoconazol.....20mg

excipientes q.s.p..... 1g

(cera emulsificante aniônica, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, butil-hidroxitolueno, petrolato líquido, edetato dissódico, miristato de isopropila, sulfito de sódio, glicerol, estearato de sorbitana e água)

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 11.INDICAÇÕES

**Cetoneo® creme** 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.

### 12.RESULTADO DE EFICÁCIA

Trinta e quatro pacientes (entre 2 e 82 anos) com dermatomicoses de várias origens foram tratados com cetonaazol 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 cetonaazol. A tolerância foi muito boa e apenas um caso de prurido foi observado.<sup>1</sup>

Um estudo realizado para avaliar a segurança e eficácia do cetonaazol 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.<sup>2</sup>

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 cetonaazol 2% ou placebo creme uma vez ao dia. No final do tratamento, 98% dos pacientes usando cetonaazol ( $p < 0,0001$ ) e 28% daqueles usando placebo responderam clinicamente. Houve uma cura micológica total de 84% nos pacientes usando cetonaazol creme 2% e de 10% naqueles usando placebo ( $p < 0,0001$ ). Os pacientes tratados com cetonaazol, os quais estavam curados ao final do tratamento, permaneceram curados 8 semanas depois. Por contraste, 75% daqueles que responderam ao placebo tiveram recaída.<sup>3</sup>

Em outro estudo multicêntrico envolvendo 315 pacientes tratados com cetonaazol 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.<sup>4</sup>

### Referências

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.

### 13.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

**Cetoneo® creme** inibe a biossíntese de ergosterol no fungo e modifica a composição de outros componentes lipídicos na membrana.

##### Efeitos Farmacodinâmicos

**Cetoneo® 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 de **Cetoneo<sup>®</sup> creme**, 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 creme, as concentrações plasmáticas de cetoconazol não foram detectáveis em adultos. Em um estudo em crianças com dermatite seborreica (n=19), no qual foram aplicados 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.

## 14.CONTRAINDICAÇÕES

**Cetoneo<sup>®</sup> creme** é contraindicado aos pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cetoconazol ou aos excipientes da formulação.

## 15.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Cetoneo<sup>®</sup> creme** 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 **Cetoneo<sup>®</sup> creme** 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 creme, as concentrações plasmáticas de cetoconazol não foram detectáveis em adultos. Não existem riscos conhecidos associados ao uso de cetoconazol creme 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 in mulheres lactantes. Não existem riscos conhecidos associados ao uso de cetoconazol creme durante a lactação.

## 16.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

## 17.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **Cetoneo<sup>®</sup> creme** é de 36 meses após a 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.**

### Aspecto Físico

**Cetoneo<sup>®</sup>** é um creme de cor branca, homogêneo e isento de grumos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **18.POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

**Cetoneo® creme** 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 reinfecção.

### **Populações especiais**

#### **Crianças**

Existem dados limitados do uso de cetozonazol creme 2% em pacientes pediátricos.

#### **Administração**

**Cetoneo® creme** é um medicamento de uso dermatológico.

## **19.REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como sendo razoavelmente associados ao uso de cetozonazol baseado na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com cetozonazol 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 cetozonazol creme foi avaliada em 1079 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 no quadro a seguir.

**Reações adversas relatadas por <1% dos 1079 indivíduos durante 30 estudos clínicos para cetozonazol creme:**

<b>Sistemas / Órgãos</b>
<b>Condições do Local de Administração e Doenças em Geral</b>
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
<b>Doenças do Sistema Imunológico</b>
Hipersensibilidade
<b>Doenças de Pele e Tecidos Subcutâneos</b>
Erupção bulhosa
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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**20.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.**

## II – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0263

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

**Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO**

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



**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



### Histórico de alteração para a 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/03/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	Versão inicial	VP/VPS	Creme / Xampu



**CETONEO<sup>®</sup>**

**(cetoconazol)**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Xampu**

**20mg/mL**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

**CETONEO®**  
**cetoconazol**

**APRESENTAÇÃO**

Xampu. Frasco contendo 100mL.

**VIA DE ADMISTRAÇÃO: CAPILAR****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL do xampu contém:

cetoconazol.....	20mg
veículo q.s.p. ....	1mL

(lauril sulfosuccinato de sódio, hidróxido de sódio, metilparabeno, cocoamidopropilbetaína, dietanolamina cocamida, dioleato dimetil glicose, bronopol, lauriletersulfato de sódio, ácido clorídrico, essência de ervas VPQ, corante vermelho de eritrosina FDC RED e água.)

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 21. INDICAÇÕES

O Cetnoneo<sup>®</sup> 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 resposta 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 Seborrheic 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 cetoconazol 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 cetoconazol e miconazol, respectivamente. O estudo concluiu que os dois tratamentos foram equivalentes em termos de eficácia e segurança [3].

O xampu de cetoconazol 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 cetoconazol 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 seborrheic 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 seborrheic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrheic 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 seborrheic 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 Cetnoneo<sup>®</sup> xampu é um medicamento indicado para o tratamento de infecções do couro cabeludo causadas por fungos e leveduras.

O Cetnoneo<sup>®</sup> xampu possui como princípio ativo o cetoconazol, 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 **Cetnoneo<sup>®</sup> 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 ( $\leq 5$  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**

**Cetnoneo<sup>®</sup> 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 **Cetnoneo<sup>®</sup> 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 cetozonazol não foram detectáveis após uma administração tópica de cetozonazol xampu no couro cabeludo de humanos não grávidos. Foram detectados níveis plasmáticos após uma administração tópica de cetozonazol xampu no corpo inteiro.

Não existem riscos conhecidos associados ao uso do cetozonazol 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 **Cetnoneo<sup>®</sup> xampu**.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **Cetoneo<sup>®</sup> xampu** é de 36 meses após a 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**

Xampu de cor rosa, límpido, com odor de essência de ervas e livre de impurezas visíveis.

**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 **Cetnoneo<sup>®</sup> xampu**, deixar agir e enxaguar após um período de ação de 3-5 minutos.

Para o tratamento de dermatite seborreica o **Cetnoneo<sup>®</sup> xampu** deve ser utilizado duas vezes por semana por 2-4 semanas.

Em casos de profilaxia da dermatite seborreica o **Cetnoneo<sup>®</sup> 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 2980 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](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Caso **Cetnoneo<sup>®</sup> 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.**

## II – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0263

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

**Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO**

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



**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



### Histórico de alteração para a 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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/03/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	Versão inicial	VP/VPS	Creme / Xampu