



Science for a Better Life

Icacort®

Bayer S.A.

Creme dermatológico

10 mg/g de nitrato de isoconazol

1 mg/g de valerato de diflucortolona.



Science for a Better Life

**Icacort®
nitrato de isoconazol
valerato de diflucortolona**

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo 1 bisnaga de alumínio com 30 g de creme dermatológico contendo 10 mg/g de nitrato de isoconazol e 1 mg/g de valerato de diflucortolona.

USO EXTERNO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 5 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada grama de creme dermatológico contém 10 mg (1%) de nitrato de isoconazol e 1 mg (0,1%) de valerato de diflucortolona.

Excipientes: parafina branca leve, petrolato líquido, álcool cetoestearílico, polissorbato 60, estearato de sorbitana, edetato dissódico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Icacort® é indicado para o tratamento inicial e temporário das infecções superficiais da pele causadas por fungos, acompanhadas por condições altamente inflamatórias ou eczematosas, como por exemplo, na região das mãos, nos espaços interdigitais dos pés e nas regiões inguinais e genitais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos resultados dos estudos clínicos realizados com Icacort® creme, dentro do grupo de tratamento de Icacort® aplicado duas vezes ao dia comparado com Baycuten creme também aplicado duas vezes ao dia, nenhuma diferença significativa foi demonstrada com relação ao desaparecimento das lesões eczematosas. Depois de um tratamento por um período máximo de duas semanas com 92 pacientes tratados, nas comparações contralaterais intra-individuais, o desaparecimento completo das lesões foi observado em 42,4% dos pacientes tratados com Icacort® creme e em 44,6% dos pacientes tratados com Baycuten creme. Uma melhora distinta pode ser observada em 45,7% dos pacientes tratados com Icacort® creme e em 43,5% dos pacientes tratados com Baycuten creme. Portanto, a razão de resposta foi de 88,1% para cada.

Com relação ao estudo comparativo de Icacort® creme e Diprogenta creme aplicados 2 vezes ao dia, nenhuma diferença significativa foi demonstrada em relação ao desaparecimento das lesões eczematosas. Depois de duas semanas de tratamento de 96 pacientes, sendo 48 pacientes de cada grupo, o completo desaparecimento das lesões foi observado em 47,9% dos pacientes tratados com Icacort® Creme e em 60,4% dos pacientes tratados com Diprogenta Creme. Uma melhora distinta pode ser observada em 41,7% dos pacientes tratados com Icacort creme e em 29,2% dos pacientes tratados com Diprogenta creme. Portanto, a razão de resposta foi de 89,6% para cada.

Em ambos os estudos o número de pacientes que demonstrou somente um efeito moderado em diferentes tempos de tratamento com Icacort® Creme, foi baixo, entre 6,3% e 10,9% e muito baixo, entre 1,1 e 4,2%, nos pacientes que não apresentaram nenhum efeito terapêutico.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS



Science for a Better Life

➤ Farmacodinâmica

O nitrato de isoconazol é utilizado no tratamento de doenças fúngicas superficiais da pele. Apresenta um amplo espectro de ação antimicótica, sendo efetivo contra dermatófitos e leveduras, fungos leveduriformes (incluindo o microrganismo causador da pitiríase versicolor) e bolores, assim como o microrganismo causador do eritrasma.

O valerato de diflucortolona suprime a inflamação em condições inflamatórias e alérgicas da pele, aliviando os sintomas subjetivos como prurido, ardor e dor.

O tempo estimado para o início da ação dos fármacos presentes na formulação de Icacort® creme, o nitrato de isoconazol e o valerato de diflucortolona, é de 1 e 8 horas, respectivamente, após a aplicação.

➤ Farmacocinética

- nitrato de isoconazol

O isoconazol presente na formulação de Icacort® penetra rapidamente na pele humana e alcança concentrações máximas do fármaco, na camada córnea e na pele viva, já 1 hora após sua aplicação.

Altas concentrações foram mantidas por, no mínimo 7 horas (camada córnea: aprox. 3500 µg/mL, que corresponde a 7 mmol/L; epiderme viva: aprox. 20 µg/mL, que corresponde a 40 µmol/L; derme: aprox. 3 µg/mL, que corresponde a 6 µmol/L).

A remoção da camada córnea, antes da aplicação, aumentou as concentrações de isoconazol na pele viva aproximadamente 2 vezes. Concentrações do fármaco na camada córnea e na epiderme excederam as concentrações inibitória mínima e antimicótica biocida (MIC) dos patógenos mais importantes (dermatófitos, bolores e leveduras) várias vezes e chegou a valores de MIC na derme.

Em outro estudo, o nitrato de isoconazol ainda podia ser detectado acima do MIC no estrato córneo e nos folículos pilosos uma semana após o término de um período de aplicação de duas semanas. Em alguns indivíduos, o nitrato de isoconazol podia até mesmo ser detectado 14 dias após a última aplicação.

Após aplicação tópica em coelhos, concentrações mais elevadas do antimicótico foram encontradas na pele quando comparados às preparações sem corticosteroides. Isto foi interpretado como um atraso da absorção percutânea do nitrato de isoconazol devido ao efeito vasoconstrictor do corticosteroide.

Além disso, a razão da concentração entre o antimicótico e o corticosteroide na pele é aumentada quando comparada à razão de concentração de 10:1 presente em Icacort®, indicando que a eficácia antimicótica não é prejudicada pelo corticosteroide.

O isoconazol não é metabolicamente inativado na pele e a dose sistêmica, devida à absorção percutânea, é baixa. Mesmo após remoção da camada córnea, menos de 1% da dose aplicada atinge a circulação sistêmica dentro de 4 horas da exposição.

A quantidade absorvida pela via percutânea foi muito baixa para investigar a eliminação do nitrato de isoconazol dentro do organismo humano. Portanto 0,5 mg de nitrato de isoconazol com marcador H³ foi administrado por via intravenosa, e demonstrou-se que o isoconazol é completamente metabolizado e rapidamente eliminado.



Science for a Better Life

O ácido 2,4-dicloromandélico e o ácido 2-(2,6-diclorobenziloxi)-2-(2,4-diclorofenil)-acético foram caracterizados como os metabólitos mais importantes quantitativamente, sendo que 1/3 dos metabólitos identificados foram excretados na urina e 2/3 na bile, sendo 75% da dose total já excretada dentro de 24 horas.

- valerato de diflucortolona

O isoconazol não influencia a penetração e a absorção percutânea do valerato de diflucortolona, que penetra rapidamente na pele atingindo níveis na camada córnea de aproximadamente 150 µg/mL (= 300 µmol/L), após uma hora de aplicação; sendo estes níveis mantidos por, no mínimo, 7 horas. Os níveis de corticosteroides na camada profunda da epiderme foram em torno de 0,15 µg/mL (= 0,3 µmol/L).

O valerato de diflucortolona na pele é parcialmente hidrolisado à diflucortolona, igualmente eficaz, e a quantidade de corticosteróide absorvida pela via percutânea é baixa. Após 4 horas de exposição, menos de 1% da dose aplicada de Icacort® por via tópica foi absorvida pela via percutânea.

Após penetrar na circulação sistêmica, o valerato de diflucortolona é hidrolisado à diflucortolona e ao ácido graxo correspondente em minutos. Além da diflucortolona, o 11- ceto- diflucortolona e outros dois metabólitos foram detectados no plasma. A diflucortolona e todos os seus respectivos metabólitos apresentam uma meia-vida de eliminação plasmática, determinada após administração intravenosa, de 4 a 5 horas e aproximadamente 9 horas, respectivamente, sendo excretados através da urina e fezes numa razão de 75:25.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

Em estudos de tolerância sistêmica após repetidas aplicações cutâneas e subcutâneas, o efeito do valerato de diflucortolona foi típico dos glicocorticoides. Após repetidas aplicações cutâneas de uma combinação de substâncias ativas, somente os efeitos típicos dos glicocorticoides foram observados. Assim, como resultado destes estudos, conclui-se que reações adversas diferentes das reações típicas dos glicocorticoides não são esperadas com o uso terapêutico de Icacort® sob condições extremas de uso, tais como, aplicações em áreas extensas e/ou sob oclusão. Não houve indicações de possíveis interações com o nitrato de isoconazol. Os resultados dos estudos de tolerância sistêmica com doses repetidas de nitrato de isoconazol não sugerem que reações sistêmicas ao antimicótico devam ser esperadas durante a terapia com Icacort®.

Estudos de embriotoxicidade com Icacort® levaram aos resultados típicos para os glicocorticoides, tais como, efeitos teratogênicos e/ou embrioletais que são induzidos nos testes sistêmicos apropriados. Levando estes resultados em consideração, atenção especial deve ser tomada quando Icacort® é prescrito durante a gravidez. Os resultados dos estudos epidemiológicos estão resumidos no item “Gravidez, lactação e fertilidade”.

Investigações específicas da toxicologia reprodutiva não indicaram influência restritiva das várias fases reprodutivas devido ao nitrato de isoconazol. Particularmente, a substância ativa não demonstrou potencial teratogênico e, embora estudos clínicos controlados não tenham sido realizados, experiências com o uso de preparações contendo nitrato de isoconazol durante a gravidez não indicam risco de efeitos embriotóxicos.



Science for a Better Life

Investigações *in vivo* e *in vitro* para detecção de mutações de gene, cromossomo e genoma não demonstraram qualquer indicação de potencial mutagênico do valerato de diflucortolona ou nitrato de isoconazol.

Estudos tumorigênicos específicos não foram realizados com o valerato de diflucortolona e nem com o nitrato de isoconazol. Assim, com base na ação farmacodinâmica padrão, na falta de evidências de um potencial genotóxico, nas propriedades estruturais e nos resultados dos testes de toxicidade crônica (que não indicam alterações proliferativas), não há suspeita de que as substâncias ativas presentes em Icacort® apresentem potencial tumorigênico. Além disso, as doses consideradas sistemicamente efetivas não são atingidas após aplicação cutânea de Icacort® conforme recomendado, o que demonstra que nenhuma influência na ocorrência de tumores deve ser esperada.

De acordo com os resultados de estudos de tolerância local, após administração dérmica repetida de valerato de diflucortolona isolado e em combinação com o nitrato de isoconazol, outras alterações cutâneas não são esperadas além das reações adversas já conhecidas para as preparações tópicas contendo glicocorticoides durante a terapia com Icacort®.

Os resultados das investigações de tolerância em mucosa realizadas em olhos de coelhos demonstram que uma leve irritação na conjuntiva deve ser esperada após contaminação inadvertida dos olhos com Icacort®.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Icacort® é contraindicado nos casos em que o paciente apresente, na área a ser tratada, processo sifilítico ou tuberculoso, doenças virais (por exemplo, varicela e herpes zoster), rosácea, dermatite perioral e reações de pele após vacinação.

Icacort® também é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de infecção da pele por bactérias é necessária a utilização de terapia específica. Quando Icacort® for aplicado na face, não deixar o produto entrar em contato com os olhos. As aplicações de glicocorticoides tópicos em áreas extensas do corpo ou por períodos prolongados de tempo, em particular sob oclusão, podem aumentar o risco de reações adversas sistêmicas.

Como é conhecido para os glicocorticoides sistêmicos, pode-se desenvolver glaucoma pelo uso local de glicocorticoides, por exemplo, após aplicação em áreas extensas ou de doses elevadas por período prolongado, sob técnicas de oclusão ou em aplicações na pele ao redor dos olhos.

O médico deverá informar aos pacientes sobre as medidas de higiene a serem seguidas durante o tratamento.

Se Icacort® for aplicado nas regiões genitais, os excipientes petrolato líquido e parafina branca leve, podem causar danos em produtos de látex que atuam como método de barreira, como camisinhas e diafragmas, comprometendo assim sua eficácia.

➤ Gravidez, lactação e fertilidade.

- Gravidez

Não existem dados sobre o uso de nitrato de isoconazol e valerato de diflucortolona em mulheres grávidas.



Science for a Better Life

Estudos em animais (camundongos, ratos e coelhos) demonstraram toxicidade reprodutiva para o valerato de diflucortolona (veja item “Dados de segurança pré-clínicos”). Em geral, a utilização de preparações tópicas contendo glicocorticoides deve ser evitada durante o primeiro trimestre de gravidez. Em particular, o tratamento de áreas extensas, o uso prolongado ou uso de curativos oclusivos devem ser evitados durante a gravidez.

Estudos epidemiológicos sugerem que é possível existir um risco aumentado de fendas palatinas entre os neonatos de mulheres tratadas com glicocorticoides durante o primeiro trimestre de gravidez.

A indicação clínica para o tratamento com Icacort® em mulheres grávidas deve ser cuidadosamente avaliada e os benefícios analisados contra os riscos.

- Lactação

Não se sabe se o nitrato de isoconazol ou o valerato de diflucortolona são excretados no leite humano. Um risco para a criança que está sendo amamentada não pode ser excluído.

Mulheres que estejam amamentando não devem utilizar o produto nos seios. O tratamento de áreas extensas, o uso prolongado ou uso de curativos oclusivos devem ser evitados durante a lactação.

A indicação clínica para o tratamento com Icacort® em mulheres lactantes deve ser cuidadosamente avaliada e os benefícios analisados contra os riscos.

Categoria C: “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

- Fertilidade

Dados pré-clínicos não indicaram nenhum risco na fertilidade.

➤ Efeitos na habilidade em dirigir e utilizar máquinas

Nenhum efeito na habilidade em dirigir e utilizar máquinas foi observado em pacientes tratados com Icacort®.

➤ Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não é recomendado o uso de Icacort® em crianças abaixo de 5 anos de idade.

Não há recomendações específicas quanto ao uso de Icacort® em pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interações medicamentosas não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C).

O prazo de validade de Icacort® é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: *vide embalagem.*”

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

Icacort® apresenta-se na forma de creme branco a levemente amarelado e opaco.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”



Science for a Better Life

"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças"

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ Posologia

Icacort® creme deve ser aplicado 2 vezes ao dia na região afetada da pele, não ultrapassando 2 semanas de tratamento.

➤ Modo de usar

O tratamento com Icacort® deve ser interrompido após a regressão das condições inflamatórias ou eczematosas, não ultrapassando 2 semanas de tratamento. Após esse período, recomenda-se continuar o tratamento com uma preparação de antifúngico sem glicocorticoide. Isso se aplica particularmente para o uso nas regiões inguinais e genitais.

Nos casos de doses omitidas o paciente não deve tomar nenhuma ação e utilizar a próxima dose de acordo com o estabelecido pelo médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente observadas foram irritação e queimação no local da aplicação.

As frequências das reações adversas observadas em estudos clínicos, e apresentadas na tabela abaixo, estão definidas de acordo com a convenção de frequência de MedDRA: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muito rara ($<1/10.000$), frequência desconhecida (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Classificação por sistema corpóreo	Comum	Incomum	Frequência desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Local da aplicação: - irritação - queimação	Local da aplicação: - eritema - ressecamento	Local da aplicação: - prurido - vesículas
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		Estrias na pele	

Assim como ocorre com outros glicocorticoides de aplicação tópica, as seguintes reações adversas podem ocorrer (frequência desconhecida): atrofia da pele, folliculite no local da aplicação, hipertricose, telangiectasia, dermatite perioral, despigmentação da pele, acne e/ou reações alérgicas da pele a qualquer um dos componentes da formulação. Efeitos sistêmicos devido à absorção podem ocorrer quando preparações tópicas contendo glicocorticoides são utilizadas.

Reações adversas em neonatos não podem ser excluídas se durante a gravidez ou amamentação as mães foram tratadas em áreas extensas ou por período prolongado de tempo. Um exemplo dessa reação é a redução da função adrenocortical, imunossupressão.

"Atenção: Este produto é um medicamento que possui Nova Associação no País e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária



Science for a Better Life

Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Os resultados de estudos de toxicidade aguda não indicam que deva ser esperado qualquer risco de intoxicação aguda após única aplicação dérmica de uma superdose (aplicação em área extensa sob condições favoráveis à absorção) ou no caso de ingestão oral inadvertida.

Nos casos de superdose, monitore as funções vitais do paciente e realize atendimento médico imediato.

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

MS – 1.7056.0084

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16.532

Fabricado por:

Bayer Healthcare Manufacturing S.r.l
Segrate - Itália

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro
04779-900 - São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

“Venda sob prescrição médica.”



VE0214-0414-CCDS09



Science for a Better Life

Anexo B
Histórico de alteração para a bula
Bula Profissional de Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/6/2014	0509933/14-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Não aplicável
07/11/2014	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Características farmacológicas, subitem Farmacocinética - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações adversas	VPS	Cartucho contendo 1 bisnaga de alumínio com 30 g de creme dermatológico.