

concentrações plasmáticas destes medicamentos pode levar ao prolongamento do QT e a ocorrências raras de "Torsades de Pointes".

- Coadministração com a domperidona é contraindicada dado que esta combinação pode levar ao prolongamento do QT.
- Coadministração com triazolam e midazolam oral.
- Coadministração com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 tais como sinvastatina e lovastatina.
- Coadministração de alcalóides de ergot, como diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina);
- Coadministração de nisoldipino
- Coadministração de eplerenona

Quando coadministrado com cetoconazol oral, os seguintes fármacos devem ser usados com cautela, e suas s concentrações plasmáticas, efeitos ou efeitos adversos devem ser monitorados, e suas doses devem ser reduzidas, se necessário, quando coadministradas 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 neoplásicos como alcalóides da vinca, busulfano e docetaxel;
- Bloqueadores de canal de cálcio metabolizados pelo CYP3A4, tais como dihidropiridinas e provavelmente verapamil;
- Certos agentes imunossupressores: ciclosporina, tacrolimo, rapamicina (sirolimo);
- Certos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 como atorvastatina
- Certos glicocorticóides como budesonida, dexametasona e metilprednisolona

digoxina (via inibição da glicoproteína P)

- Outros: alfentanila, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamazepina, clobastazol, ebastina, eletriptano, fentanila, midazolam IV, reboksetina, repaglinida, rifabutina, sildenafil, teterodina e trimexato.

Reações tipo disulfuram, caracterizadas por rubor, "rash", edema periférico, náusea e cefaleia foram descritas após uso de bebidas alcoólicas, 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 causalidade do investigador. Os eventos adversos relatados mais frequentes foram de origem gastrointestinal, 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 % (N=1.026)	Micose Profunda % (N=335)	Total % (N=1361)
<b>Distúrbio do Sistema Nervoso</b>			
Dor de cabeça	0,7	0,9	0,7
Tontura	0,5	1,2	0,7
Sonolência	0,5	1,2	0,7
<b>Distúrbio Gastrointestinal</b>			
Náusea/Vômito	1,8	6,9	3,0
Dor abdominal	1,2	1,2	1,2
Diarreia	0,7	0,6	0,7
<b>Distúrbios da Pele e tecido subcutâneo</b>			
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 comprimido 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, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1.000); muito raro (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

**Tabela 2. Relatos pós- Comercialização relatos de reações adversas**

<b>Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático</b>	
Muito raro	Trombocitopenia
<b>Distúrbio do Sistema Imunológico</b>	
Muito raro	Condições alérgicas, incluindo choque anafilático, reação anafiláctide e anafilática e edema angioneurótico.
<b>Distúrbio do Sistema Endócrino</b>	
Muito raro	Insuficiência adrenocortical
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Muito raro	Alcun reversível da pressão intracraniana (ex papiledema, fontanela protuberante em lactente), tontura, dor de cabeça, parestesia.
<b>Distúrbio Óptico</b>	
Muito raro	Fotofobia
<b>Distúrbio Gastrointestinal</b>	
Muito raro	Vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea.
<b>Distúrbios Hepatobiliares</b>	
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
<b>Distúrbios Pele e Tecido Subcutâneo</b>	
Muito raro	Urticária, prurido, "rash", alopecia
<b>Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas</b>	
Muito raro	Disfunção erétil, ginecomastia, distúrbio menstrual, azoospermia com doses maiores que a dose terapêutica recomendada de 200 mg ou 400mg diária.

**Superdose**

Não há antídoto para cetoconazol. No caso de ingestão acidental excessiva, devem ser adotados os procedimentos de rotina, incluindo lavagem gástrica. Se considerado apropriado pode ser ministrado carvão ativado.

#### Armazenagem

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.0235.0459  
Fam. Resp.: Dr. Rinoel Caza de Dio  
CRF-SP nº 19.710

Registrado por: EMS S/A.  
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08  
Barro Chacara Assay  
CEP 13186-901 - Hortolândia/SP  
CNPJ: 07.507.978/0003-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.  
Hortolândia/SP

\*Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho\*

**SAC 0800-191914**  
www.ems.com.br

089174

# cetoconazol

## FORMA FARMACÉUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 200 mg.  
Embalagens contendo 10, 30 ou 500 comprimidos.  
Embalagens fracionáveis contendo 60 ou 90 comprimidos.



## USO ORAL – USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:  
cetoconazol ..... 200 mg  
excipiente\* qsp ..... 1 cm

\* lactose monoidratada, povidona, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool etílico.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação do medicamento:** este produto é um medicamento a base de cetoconazol que você deve usar para o tratamento de infecções causadas por fungos ou leveduras.

**Cuidados de armazenamento:** manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

**Prazo de validade:** o número do lote e as datas de fabricação e validade deste medicamento estão carimbados na embalagem do produto. Este produto não deve ser utilizado vencido, pois o efeito esperado poderá não ocorrer.

**Indicações:** cetoconazol comprimido 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, intestinos, outros órgãos internos ou vários órgãos ao mesmo tempo.

**Contra-indicações:** você não deve tomar cetoconazol comprimido se você apresentar maior sensibilidade (alergia) ao cetoconazol ou aos excipientes da formulação.

Não tome cetoconazol comprimido caso você tenha doença do fígado. Se você tiver dúvidas, consulte o seu médico.

Você não deve tomar nenhum dos medicamentos abaixo enquanto se estiver tomando cetoconazol comprimido:

- 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 e domperidona, medicamentos usados para certos problemas digestivos;
- certos medicamentos que reduzem o colesterol, por exemplo, sinvastatina e lovastatina;
- certos comprimidos para dormir à base de midazolam e triazolam;
- pimozida ou serindol, medicamentos para distúrbios psicóticos;
- certos medicamentos usados para tratar irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina, disopiramide 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 alcalóides de ergot, como ergotamina, diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), metilergometrina (metilergonovina): usados no controle de sangramento e manutenção da contração uterina após o parto.

**Advertências:** informe seu médico se você tiver distúrbio do fígado. Você não deve usar cetoconazol comprimido se você tiver doença do fígado aguda ou crônica. Durante o tratamento com cetoconazol comprimido podem ocorrer distúrbios no fígado, algumas vezes graves até mesmo em tratamentos curtos. Entretanto, as chances disto acontecer são maiores se você usar cetoconazol comprimido 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 escuras/amareladas, pele amarelada, dor abdominal, cansaço não usual e/ou febre. Nestes casos o tratamento com cetoconazol comprimido deve ser suspenso e seu médico imediatamente comunicado.

Antes de você iniciar o tratamento com cetoconazol comprimido, seu médico irá solicitar alguns exames laboratoriais para assegurar-se de que seu fígado está funcionando normalmente. Se você tiver que tomar cetoconazol comprimido seu médico solicitará exames de sangue regulares para excluir a existência de qualquer distúrbio do fígado e ter certeza que você poderá usar ou continuar o tratamento com este medicamento. Informe seu médico se você tiver Doença de Addison (função prejudicada das glândulas supra-renais). A atividade das suas glândulas supra-renais pode precisar ser monitorada, caso você tenha Doença de Addison ou estiver em período de estresse, como no caso de grande cirurgia.

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

### Gravidez e Amamentação

Você não deve usar cetoconazol comprimido na gestação e na amamentação. Você não deve amamentar se estiver tomando cetoconazol comprimido, 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.

**Precauções:** informe o seu médico se você estiver tomando outros medicamentos, pois a ingestão ao mesmo tempo de cetoconazol 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.  
Deve haver quantidade suficiente de ácido no estômago para que cetoconazol seja absorvido de forma apropriada. Assim, você deve tomar medicamentos que neutralizam o ácido do estômago só duas horas após tomar cetoconazol. Pela mesma razão, se você usa medicamentos que inibem a produção de ácido do estômago, você deve tomar cetoconazol com refrigerante tipo cola.

**Interações Medicamentosas:** algumas pessoas sentem-se indispostas ao tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com cetoconazol, você não deve tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com cetoconazol.

Deve haver quantidade suficiente de ácido no estômago para que cetoconazol seja absorvido de forma apropriada. Assim, você deve tomar medicamentos que neutralizam o ácido do estômago só duas horas após tomar cetoconazol. Pela mesma razão, se você usa medicamentos que inibem a produção de ácido do estômago, você deve tomar cetoconazol com refrigerante tipo cola.

Saliente ao seu médico quais medicamentos que 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:

- 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 e domperidona, medicamentos usados para certos problemas digestivos;
- certos medicamentos que diminuem o colesterol (ex.: sinvastatina e lovastatina);
- certas pílulas para dormir: midazolam e triazolam;
- pimozida ou serindol, medicamentos usados para distúrbios psicóticos;
- certos medicamentos usados para tratar irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina, disopiramide 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 alcalóides de ergot, como ergotamina, diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), metilergometrina (metilergonovina): usados no controle de sangramento e manutenção da contração uterina após o parto.

A combinação com alguns medicamentos pode exigir uma adaptação da dose ou do cetoconazol ou do(s) outro(s) medicamento(s). Como exemplo temos:

- certos medicamentos para enxaqueca (ergotamina e diidroergotamina);
- 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 e dexametasona, medicamentos contra inflamação no corpo, asma e alergias, administrados por via oral, injetável ou inalatória;
- ciclosporina A, 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;
- certos medicamentos para ansiedade ou para dormir (tranquilizantes), como buspirona, alprazolam e brotizolam;
- sildenafil, para disfunções da ereção;
- trimetrexato, usado para tratar um certo tipo de pneumonia;
- ebastina, para alergia;
- atorvastatina, medicamento utilizado para diminuir o colesterol;
- reboksetina, usado no tratamento da depressão;
- alguns medicamentos para dor como fentanila e alfentanila;
- clobastazol, usado para auxiliar a circulação;
- eletriptano, usado para enxaquecas;
- repaglinida, usada para diabetes;
- toterodina, usada para auxiliar no controle da necessidade de urinar muito frequentemente.

Não há contra-indicação 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.

BU-637 / LAETUS-114

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.

**Dosagem:** a dose e o tempo de tratamento com cetoconazol 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 a dia durante uma refeição. Algumas vezes, essa dose pode ser aumentada para 2 comprimidos, de uma só vez, diariamente.  
Crianças com peso entre 15 e 30 kg, geralmente, necessitam da metade de um comprimido (100 mg) por dia durante uma refeição.  
O cetoconazol não é recomendado o uso em crianças com peso inferior a 15 Kg.

**Modo de uso:** você deve tomar cetoconazol 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 do seu médico.  
Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

**Reações adversas:** em geral, cetoconazol comprimido é bem tolerado. Efeitos desagradáveis ocorrem algumas vezes, mas, geralmente, não são sérios: enjôo, náusea, vômito, dor abdominal e diarreia. Dor de cabeça, tontura, sensibilidade à luz forte, sensibilidade de formigamento nos dedos das mãos e dos pés, diminuição no número de plaquetas, inchaço das mamas, impotência masculina ou distúrbios menstruais também podem ocorrer.  
O aumento de sensibilidade (alergia) ao cetoconazol é raro, mas você pode 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 por período prolongado. Os sintomas são: falta de apetite, náusea, vômito, dor abdominal, urina escura, fezes claras, pele amarelada, cansaço anormal ou febre. Neste caso pare de tomar o medicamento e procure o seu médico imediatamente.  
- Muito raramente, ocorre insuficiência da glândula adrenal (uma pequena glândula próxima dos rins).

**Riscos de automedicação:** se você ingeriu acidentalmente uma quantidade maior de cetoconazol comprimido, entre em contato com o seu médico imediatamente. Ele decidirá quais são as medidas mais apropriadas no seu caso. Nos casos de superdosagem acidental o tratamento consiste em medidas de suporte. Durante a primeira hora de ingestão a lavagem gástrica pode ser feita. Se considerado apropriado carvão ativado pode ser administrado.

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 dióxolano, com atividade fungicida ou fungistática contra dermatofitos, leveduras (*Candida*, *Phyrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), fungos dimórficos e eumicetos. Menos sensíveis são *Aspergillus* spp, *Sporothrix schenckii*, alguns *Dermatitaceae*, *Mucor spp* e outros ficomicetos, exceto *Entomophthorales*. O cetoconazol inibe a biossíntese do ergosterol no fungo e altera a composição de compostos lipídicos na membrana.

Dados obtidos em alguns estudos clínicos da farmacocinética e farmacodinâmica e de interação medicamentosas 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 msqg 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, O cetoconazol mostrou reduzir a resposta do cortisol à estimulação do ACTH (veja o item "Advertências").

##### Propriedades Farmacocinéticas

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 cerebrospinal.

##### Metabolismo

Após a absorção no trato gastrointestinal, 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 o-dealquilação 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.

##### Resultados de Eficácia

A eficácia do cetoconazol foi avaliada em 45 pacientes com dermatofitoses, 12 com candidíase, 2 com esporitricose 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 esporitricose cutânea, o qual demonstrou ligeira melhora.

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 alta (800 mg/dia) de 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%).

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%.

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.

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.

##### Indicações

Devido ao risco de toxicidade hepática grave cetoconazol comprimido 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 dermatofitos e/ou leveduras que não podem ser tratadas topicamente devido ao local ou extensão da lesão ou infecção profunda da pele.

- Dermatofitoses

- Píriase versicolor

- Folliculite por *Phyrosporum*

- 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

O cetoconazol é contraindicado nas seguintes situações:

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

- Em pacientes com patologia hepática aguda ou crônica.

- Coadministração de cetoconazol e dos substratos do CYP3A4 astemizol, bepridil, cisaprida, disopiramide, 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".

- Coadministração com domperidona é contraindicada dado que esta combinação pode levar ao prolongamento do QT.

- Coadministração com triazolam e midazolam oral. - Coadministração com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 tais como simvastatina e lovastatina. - Coadministração de ergot com diidroergolamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina)

- Coadministração de nisoldipino

- Coadministração de eplerenona

##### Modo de usar e Cuidados de Conservação depois de aberto

O cetoconazol 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. Em pacientes com acidridia, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida (ex: antagonistas H2, inibidores da bomba de próton), recomenda-se administrar cetoconazol comprimidos com refrigerante tipo cola.

##### Psologia

##### Adultos

Adultos com Candidíase vaginal: dois comprimidos (400 mg) em uma só tomada diária, junto com refeição.

Adultos 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 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 dermatofitofito; aproximadamente 4 semanas;

- micoses do couro cabeludo: 4 a 8 semanas;

- píriase 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

As doses foram calculadas de acordo com o peso corpóreo:

Até 20 kg: 1/4 de comprimido (50 mg) uma vez ao dia.

De 20 a 40 kg: 1/2 comprimido (100 mg) uma vez ao dia.

Acima de 40 kg: 1 comprimido (200 mg) uma vez ao dia.

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.

##### Advertências

Devido ao risco de hepatotoxicidade séria, cetoconazol comprimido 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. Toxicidade hepática Casos muito raros 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 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 comprimido.

Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente sinais e sintomas indicativos de hepate 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.

Estar atento para os fatores que podem aumentar o risco de hepatite: mulheres acima de 50 anos, tratamento anterior com griseofulvina, história pregressa de doença hepática, intolerância à hipotensão arterial e uso concomitante de medicação que pode comprometer a função do fígado. Após um tratamento com griseofulvina é aconselhável esperar um mês antes de iniciar uma terapia com cetoconazol.

##### Monitoramento da função hepática

Monitorar a função hepática em todos os pacientes em uso de cetoconazol comprimido. Monitorar a função hepática antes do tratamento excluindo casos de doença hepática aguda ou crônica e em intervalos frequentes durante o tratamento e aos primeiros sinais e sintomas de 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.

**Monitoramento da função supra-renal**

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) em pacientes sob terapia prolongada que apresentem sinais e sintomas sugerindo insuficiência supra-renal.

##### Uso pediátrico

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

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. Em pacientes com acidridia, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida (ex: antagonistas H2, inibidores da bomba de próton), recomenda-se administrar cetoconazol com refrigerante tipo cola.

##### Potencial para interações medicamentosas

O cetoconazol tem potencial para interações medicamentosas clinicamente importantes.

**Efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas**

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

##### Gravidez (Categoria C) e Lactação

Há limitadas informações sobre o uso de cetoconazol comprimido durante a gravidez. Estudos em animais tem mostrado toxicidade reprodutiva. O risco potencial em humanos é desconhecido. Portanto, cetoconazol comprimido não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios para a mãe superem a possibilidade de risco para o feto. Como o cetoconazol é excretado no leite, mulheres que estão sob tratamento não devem amamentar.

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

##### Uso em Idosos, crianças e outros grupos de risco

##### Uso pediátrico

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

##### 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:**

- Coadministração de cetoconazol e dos substratos do CYP3A4, astemizol, bepridil, cisaprida, disopiramide, dofetilida, halofantrina, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol ou terfenadina é contraindicada uma vez que o aumento das