



Lozan[®]

cetoconazol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido 200mg
Embalagens contendo 10 e 30 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
cetoconazol.....200mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: álcool etílico, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, povidona, manitol, celulose microcristalina e talco.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: Lozan[®] é a base de cetoconazol que você deve usar para o tratamento de infecções causadas por fungos ou leveduras.

Indicações do medicamento: Lozan[®] é indicado para infecções da pele, cabelo e mucosa, causadas por dermatófitos e/ou leveduras que não podem ser tratadas topicamente devido ao local ou extensão da lesão ou infecção profunda da pele: dermatofitoses; pitiríase versicolor; foliculite por *Pityrosporum*; candidíases cutânea, mucocutânea crônica, orofaríngea e esofágica, e vaginal crônica recidivante. Infecções fúngicas sistêmicas: paracoccidioidomicose, histoplasmosse, coccidioidomicose, blastomicose.

Riscos do medicamento:

CONTRAINDICAÇÕES: VOCÊ NÃO DEVE TOMAR LOZAN[®] SE VOCÊ APRESENTAR MAIOR SENSIBILIDADE (ALERGIA) AO CETOCONAZOL OU AOS EXCIPIENTES DA FORMULAÇÃO. NÃO TOMAR LOZAN[®] CASO VOCÊ TENHA DOENÇA DO FÍGADO. SE VOCÊ TIVER DÚVIDAS, CONSULTE O SEU MÉDICO.

VOCÊ NÃO DEVE TOMAR NENHUM DOS MEDICAMENTOS ABAIXO ENQUANTO ESTIVER TOMANDO LOZAN[®]: CERTOS MEDICAMENTOS PARA ALERGIA, COMO TERFENADINA, ASTemizOL E MIZOLASTINA; CISAPRIDA E DOMPERIDONA, MEDICAMENTOS USADOS PARA CERTOS PROBLEMAS DIGESTIVOS; CERTOS MEDICAMENTOS QUE REDUZEM O COLESTEROL, POR EXEMPLO SINVASTATINA E LOVASTATINA; COMPRIMIDOS PARA DORMIR À BASE DE MIDAZOLAM E TRIAZOLAM; PIMOZIDA, UM FÁRMACO PARA DISTÚRBIOS PSICÓTICOS; CERTOS MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAR IRREGULARIDADES DO BATIMENTO CARDÍACO, COMO QUINIDINA E DOFETILIDA; BEPRIDIL, HALOFANTRINA, DISOPIRAMIDA, LEVACETILMETADOL (LEVOMETADIL), SERTINDOL, NISOLDIPINO, EPLERENONA, ALCALOIDES DO ERGOT TAIS COMO DIHIDROERGOTAMINA, ERGOMETRINA (ERGONOVINA), ERGOTAMINA E METILERGOMETRINA (METILERGONOVINA).

ADVERTÊNCIAS: INFORME SEU MÉDICO SE VOCÊ TIVER DISTÚRBO DO FÍGADO. VOCÊ NÃO DEVE USAR LOZAN[®] SE VOCÊ TIVER DOENÇA DO FÍGADO AGUDA OU CRÔNICA. DURANTE O TRATAMENTO COM LOZAN[®] PODEM OCORRER DISTÚRBIOS NO FÍGADO, ALGUMAS VEZES GRAVES.

DEVIDO AO RISCO DE HEPATOTOXICIDADE GRAVE, ESTE MEDICAMENTO DEVERÁ SER UTILIZADO APENAS QUANDO OS BENEFÍCIOS POTENCIAIS SUPERAREM OS RISCOS POTENCIAIS, CONSIDERANDO-SE A DISPONIBILIDADE DE OUTRAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS EFICAZES. DESTA FORMA A FUNÇÃO HEPÁTICA DEVERÁ SER AVALIADA ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO PARA DESCARTAR DOENÇA HEPÁTICA AGUDA OU CRÔNICA, E MONITORADA EM INTERVALOS FREQUENTES E REGULARES DURANTE O TRATAMENTO E AOS PRIMEIROS SINTOMAS DE POSSÍVEL HEPATOTOXICIDADE.

O TRATAMENTO COM LOZAN[®] DEVE SER SUSPENSO E SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE COMUNICADO, CASO VOCÊ APRESENTE OS SEGUINTE SINTOMAS: FRAQUEZA, CANSAÇO ANORMAL, ICTERÍCIA, COCÉRIAS, FEBRE, NÁUSEA E VÔMITO PERSISTENTES, URINA DE COLORAÇÃO ESCURA, FEZES ESBRANQUIÇADAS, FALTA DE APETITE E/OU DOR ABDOMINAL. SE VOCÊ TIVER QUE TOMAR CETOCONAZOL, SEU MÉDICO SOLICITARÁ EXAMES DE SANGUE REGULARES PARA EXCLUIR A EXISTÊNCIA DE QUALQUER DISTÚRBO 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 SUPRARENAIS). A ATIVIDADE DAS SUAS GLÂNDULAS SUPRARENAIS PODE PRECISAR SER MONITORADA, CASO VOCÊ TENHA DOENÇA DE ADDISON OU ESTIVER EM PERÍODO DE ESTRESSE, COMO NOS CASOS DE GRANDE CIRURGIA.

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.

PRECAUÇÕES: INFORME O SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTIVER TOMANDO OUTROS MEDICAMENTOS, POIS A INGESTÃO AO MESMO TEMPO DE LOZAN[®] COM OUTROS MEDICAMENTOS PODE SER PREJUDICIAL.



Interações medicamentosas: Algumas pessoas sentem-se indispostas ao tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com cetoconazol. Portanto, você não deve tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento com Lozan[®].

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 Lozan[®]. Pela mesma razão, se você usa medicamentos que inibem a produção de ácido do estômago, você deve tomar Lozan[®] 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 Lozan[®]: certos medicamentos para alergia, como terfenadina, astemizol e mizolastina; cisaprida e domperidona, medicamentos usados para certos problemas digestivos; certos medicamentos que diminuem o colesterol (ex.: sinvastatina e lovastatina); certas pilulas para dormir: midazolam e triazolam; pimoizida, um medicamento para distúrbios psicóticos; certos medicamentos usados para tratar irregularidades do batimento cardíaco, como quinidina e dofetilida.

A combinação com alguns medicamentos pode exigir uma adaptação da dose ou do Lozan[®] ou dos outros medicamentos. Como exemplo temos: certos medicamentos para enxaqueca (ergotamina e dihidroergotamina); 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 certos bloqueadores do canal de cálcio); medicamentos que diminuam a coagulação sanguínea; metilprednisolona, um medicamento contra inflamação, administrada por via oral e por injeção; ciclosporina A, tacrolimo e rapamicina (sirolimo) que são administrados, em geral, após um transplante de órgão; certos inibidores da protease do HIV; certos medicamentos usados para o tratamento do câncer; certos medicamentos para ansiedade ou para dormir (tranquilizantes), como buspirona, alprazolam e bromizolam; sildenafil, um medicamento para disfunções da ereção; trimetrexato, um medicamento usado para tratar um certo tipo de pneumonia; ebastina, um medicamento para alergia; reboksetina, um medicamento usado no tratamento da depressão.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Você não deve usar Lozan[®] na gestação e na amamentação. Você não deve amamentar se estiver tomando Lozan[®], pois pequenas quantidades de cetoconazol podem estar presentes no leite materno.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

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

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

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Modo de uso: Lozan[®] 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 Lozan[®]. Em pacientes com acoridria, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida (ex.: antagonistas H₂, inibidores da bomba de próton), recomenda-se administrar Lozan[®] com refrigerante tipo cola.

Aspecto físico: Comprimido circular de cor branca.

Características Organolépticas: Os comprimidos de Lozan[®] não apresentam características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outros comprimidos.

Posologia: A dose e o tempo de tratamento com Lozan[®] 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 30kg geralmente necessitam de 1 comprimido ao 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 30kg, geralmente, necessitam da metade de um comprimido por dia durante uma refeição.

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.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VER CARTUCHO).

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

REAÇÕES ADVERSAS: EM GERAL, CETOCONAZOL É BEM TOLERADO. EFEITOS DESAGRAVÁVEIS OCORREM ALGUMAS VEZES, MAS, GERALMENTE, NÃO SÃO SÉRIOS: ENJOJO, NÁUSEA, VÔMITO, DOR ABDOMINAL E DIARREIA. DOR DE CABEÇA, TONTURA, SENSIBILIDADE À LUZ FORTE, SENSACÃO DE FORMIGAMENTO NOS DEDOS DAS MÃOS E DOS PÉS, PERDA DE CABELO, INTENSIDADE OU DESORDENS MENSTRUAIS TAMBÉM PODEM OCORRER.

O AUMENTO DE SENSIBILIDADE (ALERGIA) AO CETOCONAZOL É RARO, MAS VOCÊ PODE APRESENTAR VERMELHIDÃO DA PELE, COECÉRIA, SENSACÃO DE FALTA DE AR OU INCHAÇO NO ROSTO. NESTE CASO PARE DE TOMAR O MEDICAMENTO E PROCURE SEU MÉDICO. A OCORRÊNCIA DE PROBLEMAS NO FÍGADO É RARA. OS SINTOMAS SÃO: FALTA DE APETITE, NÁUSEA, VÔMITO, DOR ABDOMINAL, URINA ESCURA, FEZES CLARAS, PELE AMARELADA, CANSAÇO ANORMAL E/OU FEBRE. NESTE CASO PARE DE TOMAR O MEDICAMENTO E PROCURE O SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE.

REAÇÕES ADVERSAS IDENTIFICADAS APÓS A COMERCIALIZAÇÃO DE CETOCONAZOL



COMPRIMIDOS: REAÇÕES ANAFILACTOIDES E ANAFILÁTICAS, EDEMA ANGINEURÓTICO, INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL E CIRROSE, NO ENTANTO, A FREQUÊNCIA DE RELATOS DESTAS REAÇÕES ADVERSAS É MUITO RARA.

Conduta em caso de superdose: Se você ingeriu acidentalmente uma quantidade maior de Lozan[®], entre em contato com o seu médico imediatamente. Ele decidirá quais são as medidas mais apropriadas no seu caso.

Cuidados de conservação e uso: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE. 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 eficácia comprovada em infecções causadas por dermatófitos, leveduras e outros fungos patogênicos, após administração oral.

O cetoconazol mostrou atividade fungicida ou fungistática contra dermatófitos (*Trichophyton spp*, *Microsporum spp*, *Epidermophyton floccosum*), leveduras (*Candida*, *Pityrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), fungos dimórficos e eumicetos. Menos sensíveis são *Aspergillus spp*, *Sporothrix schenckii*, alguns *Dematiaceae*, *Mucor spp* e outros fomicetos, exceto *Entomophthorales*. O cetoconazol inibe a biossíntese do ergosterol no fungo e altera a composição de componentes lipídicos na membrana.

Dados obtidos em 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 de aproximadamente 6 a 12msseg 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.

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 plasmáticos são obtidos dentro de 1 a 2 horas, correspondendo a aproximadamente 3,5µg/mL. A eliminação plasmática subsequente é bifásica com meia-vida de 2 horas durante as primeiras 10 horas e 8 horas na sequência.

Distribuição: *In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à fração albumina, é de aproximadamente 99%. Apenas uma proporção insignificante atinge o fluido cérebro-espinhal.

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, o-dealquilação oxidativa e hidroxilação aromática.

Excreção: 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.

Resultados de eficácia: A eficácia do cetoconazol foi avaliada em 45 pacientes com dermatofitoses, 12 com candidíase, 2 com esporotricose cutânea, 1 com criptococose cutânea primária e 1 com aspergilose pulmonar. Os pacientes receberam 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.¹

Um estudo multicêntrico duplo-cego foi conduzido utilizando o cetoconazol e um comparativo para o tratamento de dermatomicoses. Dos 130 casos (127 pacientes) avaliados, 66 foram tratados com uma dose única diária de 200mg de cetoconazol e 64 com uma dose única diária do comparativo durante 2 a 16 semanas. A remissão observada com o uso do cetoconazol (61%) foi significativamente maior (p=0,02) do que a observada com o comparativo (39%) e a proporção de recidivas dentro de dois meses foi significativamente menor (p<0,01) no grupo cetoconazol (9%) do que no grupo comparativo (43%).²

Em um estudo multicêntrico randomizado, prospectivo, a eficácia e a toxicidade de uma dose baixa (400mg/dia) e uma dose alta (800mg/dia) de cetoconazol oral foram comparadas em 80 pacientes com blastomicoses e 54 pacientes com histoplasmosse. 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 histoplasmosse tratados foi de 85%.³

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, 57 pacientes com três ou mais fatores clínicos de risco para infecções por *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.⁴

Em um estudo prospectivo, controlado com 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.⁵

Referências:

Ref¹. Difonzo EM., et al. Therapeutic Experience with Ketconazole. Drugs Exp Clin Res. 12 (5): 397-403, 1986.



Ref°. 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.

Ref°. 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.

Ref°. Slotman GJ, Burchard KW. Ketoconazole Prevents Candida Sepsis in Critically Ill Surgical Patients. Arch Surg. 1987; 122(2): 147-51.

Ref°. Sobel JD. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. A Prospective Study of the Efficacy of Maintenance Ketoconazole Therapy. N Engl J Med. 1986; 315(23): 1455-8.

Indicações: Lozan® é indicado para infecções da pele, cabelo e mucosa, causadas por dermatofitos e/ou leveduras que não podem ser tratadas tipicamente devido ao local ou extensão da lesão ou infecção profunda da pele: dermatofitoses; pitiríase versicolor; foliúculite por *Pityrosporum*; candidíases cutânea, mucocutânea crônica, orofaríngea e esofágica, e vaginal crônica recidivante. Infecções fúngicas sistêmicas: paracoccidioidomicose, histoplasmoze, coccidioidomicose, blastomicose.

O cetoconazol não penetra bem no SNC. Assim, meningites fúngicas não devem ser tratadas com Lozan® oral.

CONTRAINDICAÇÕES: LOZAN® É CONTRAINDICADO NAS SEGUINTE SITUACÕES: EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO CETOCONAZOL OU AOS EXCIPIENTES DA FORMULAÇÃO; EM PACIENTES COM PATOLOGIA HEPÁTICA AGUDA OU CRÔNICA; COADMINISTRAÇÃO DE LOZAN® E DOS SUBSTRATOS DO CYP3A4 TERFENADINA, ASTEMIZOL, MIZOLASTINA, CISAPRIDA, DOFETILIDA, QUINIDINA OU PIMOZIDA É CONTRAINDICADA UMA VEZ QUE O AUMENTO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DESTES MEDICAMENTOS PODE LEVAR AO PROLONGAMENTO DO INTERVALO QTc E AS OCORRÊNCIAS RARAS DE **TORSADES DE POINTES**; COADMINISTRAÇÃO COM A DOMPERIDONA É CONTRAINDICADA DADO QUE ESTA COMBINAÇÃO PODE LEVAR AO PROLONGAMENTO DO QTc; COADMINISTRAÇÃO COM TRIAZOLAM E MIDAZOLAM ORAL; COADMINISTRAÇÃO COM INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE METABOLIZADOS PELO CYP3A4 TAIS COMO SINVASTATINA E LOVASTATINA; BEPRIDIL, HALOFANTRINA, DISOPIRAMIDA, LEVACETILMETADOL (LEVOMETADIL), SERTINDOL, NISOLDIPINO, EPLERENONA, ALCALOÍDES DO *ERGOT* TAIS COMO DIHIDROERGOTAMINA, ERGOMETRINA (ERGONOVINA), ERGOTAMINA E METILERGOMETRINA (METILERGONOVINA).

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: Lozan® 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 Lozan®. Em pacientes com acidria, tais como certos pacientes com AIDS e pacientes recebendo supressores da secreção ácida (ex.: antagonistas H₂, inibidores da bomba de próton), recomenda-se administrar Lozan® com refrigerante tipo cola.

DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Posologia:

Adultos:

Candidíase vaginal: Dois comprimidos (400mg) em uma só tomada diária, durante 5 dias.

Todas as demais indicações: Um comprimido (200mg) ao dia, até pelo menos uma semana após o desaparecimento dos sintomas ou até negatividade dos exames micológicos. Em infecções muito graves, ou quando a resposta clínica for insuficiente, dentro do prazo previsto, a dose de Lozan® pode ser aumentada para 2 comprimidos (400mg), sempre uma vez ao dia. No tratamento profilático de pacientes imunodeprimidos recomendam-se 2 comprimidos (400mg), 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; dermatofitoses e candidíase cutânea: aproximadamente 4 semanas; micoses do couro cabeludo: 4 a 8 semanas; pitiríase versicolor: 10 dias; paracoccidioidomicose, histoplasmoze e coccidioidomicose: média de 6 meses; onicomicose e candidíase mucocutânea crônica: 6 a 12 meses; candidíase oral ou cutânea: 2 a 3 semanas; candidíase sistêmica: 4 a 8 semanas.

Crianças: As doses foram calculadas de acordo com o peso corpóreo:

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

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

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

Em geral este esquema terapêutico deve ser contínuo, sem interrupção, até pelo menos uma semana após o desaparecimento completo dos sintomas ou a negatividade de todas as culturas.

Para o tratamento profilático de crianças imunodeprimidas recomenda-se as seguintes doses:

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

De 20 a 40kg: 1/2 a 1 1/2 comprimido (100 a 300mg) uma vez ao dia.

Acima de 40kg: 2 comprimidos (400mg) uma vez ao dia.

ADVERTÊNCIAS:

TOXICIDADE HEPÁTICA: CASOS MUITO RAROS DE TOXICIDADE HEPÁTICA 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 DISTÚRBO HEPÁTICO. HÁ RELATOS DE OCORRÊNCIA NOS PRIMEIROS MESES DE TRATAMENTO, INCLUINDO ALGUNS NA PRIMEIRA SEMANA.

MONITORAMENTO DA FUNÇÃO HEPÁTICA DEVE SER CONSIDERADO EM TODOS OS PACIENTES EM TRATAMENTO COM CETOCONAZOL. DEVIDO AO RISCO DE HEPATOTOXICIDADE GRAVE, ESTE MEDICAMENTO DEVERÁ SER UTILIZADO APENAS QUANDO OS BENEFÍCIOS POTENCIAIS SUPERAREM OS RISCOS

POTENCIAIS, CONSIDERANDO-SE A DISPONIBILIDADE DE OUTRAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS EFICAZES. DESTA FORMA A FUNÇÃO HEPÁTICA DEVERÁ SER AVALIADA ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO PARA DESCARTAR DOENÇA HEPÁTICA AGUDA OU CRÔNICA, E MONITORADA EM INTERVALOS FREQUENTES E REGULARES DURANTE O TRATAMENTO E AOS PRIMEIROS SINTOMAS DE POSSÍVEL HEPATOTOXICIDADE.

OS PACIENTES DEVEM SER INSTRUÍDOS A RELATAR IMEDIATAMENTE SINAIS E SINTOMAS INDICATIVOS DE HEPATITE COMO ANOREXIA, NÁUSEA, VÔMITO, FADIGA, ICTERICIA, 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 CONHECIDA AO FÁRMACO E USO CONCOMITANTE DE MEDICAÇÃO QUE PODE COMPROMETER A FUNÇÃO DO FÍGADO.

APÓS UM TRATAMENTO COM GRISEOFULVINA E ACONSELHÁVEL ESPERAR UM MÊS ANTES DE INICIAR UMA TERAPIA COM LOZAN®.

NOS PACIENTES COM ENZIMAS HEPÁTICAS AUMENTADAS 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.

UMA AVALIAÇÃO DO RISCO/BENEFÍCIO DEVE SER FEITA ANTES DO USO DE LOZAN® EM DOENÇAS SEM RISCO DE VIDA QUE EXIGEM TRATAMENTO ALONGO PRAZO.

MONITORAMENTO DA FUNÇÃO SUPRARRENAL: O MONITORAMENTO DA FUNÇÃO HEPÁTICA DEVE SER CONSIDERADO EM TODOS OS PACIENTES EM USO DE CETOCONAZOL. RECOMENDA-SE QUE OS TESTES DA FUNÇÃO HEPÁTICA SEJAM REALIZADOS ANTES DO TRATAMENTO E EM INTERVALOS FREQUENTES DURANTE O TRATAMENTO.

MONITORAMENTO DA FUNÇÃO SUPRARRENAL: EM VOLUNTÁRIOS TRATADOS COM DOSES DIÁRIAS IGUAIS OU SUPERIORES A 400MG, O CETOCONAZOL FOI CAPAZ DE REDUZIR A RESPOSTA DE CORTISOL A ESTIMULAÇÃO POR ACTH. SENDO ASSIM, A FUNÇÃO SUPRARRENAL DEVE SER MONITORADA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL OU NO LIMITE DA NORMALIDADE, ALEM DOS PACIENTES EM PERÍODOS PROLONGADOS DE ESTRESSE (GRANDE CIRURGIA, TRATAMENTO INTENSIVO).

POTENCIAL PARA INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O CETOCONAZOL TEM POTENCIAL PARA INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE IMPORTANTES.

EFEITO SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS: NENHUM EFEITO TEM SIDO OBSERVADO.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: O cetoconazol induz oligodactilia e sindactilia em ratos com doses de 80mg/kg. Não se dispõe de dados clínicos seguros que recomendem a utilização em mulheres grávidas; portanto, Lozan® está contraindicado na gravidez, a menos que os benefícios do tratamento justifiquem os riscos para o feto.

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

Categoria de risco na gravidez: Categoria C.

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:

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

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

Interações medicamentosas:

Fármacos que afetam o metabolismo do cetoconazol: Fármacos indutores de enzimas como a rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazida e fenitoína reduzem de forma significativa a biodisponibilidade do cetoconazol; fármacos que afetam a acidez gástrica. O ritonavir aumenta a biodisponibilidade do cetoconazol. Portanto, quando ele for administrado concomitantemente, deve-se considerar a redução da dose do Lozan®.

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 colaterais.

Exemplos são:

Fármacos contraindicados durante o tratamento com cetoconazol:

Coadministração de Lozan® e dos substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, dofetilida, quinidina ou pimoizida é contraindicada uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos pode levar ao prolongamento do QTc e as ocorrências raras de *Torsades de Pointes*.

Coadministração com a domperidona é contraindicada dado que esta combinação pode levar ao prolongamento do QTc.

Coadministração com triazolam e midazolam oral é contraindicada devido à intensificação e prolongamento da resposta farmacodinâmica.

Coadministração com inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 tais como sinvastatina e lovastatina.

Fármacos que devem ser usados com cautela, cujos níveis plasmáticos, efeitos ou efeitos colaterais devem ser monitorados e cujas doses podem ser reduzidas, se necessário, quando coadministradas com cetoconazol: Alcaloides do *ergot* (ergotamina e diidroergotamina); anticoagulantes orais;

inibidores da protease do HIV, tais como indinavir e saquinavir; certos agentes neoplásicos como alcaloides da vinca, bussulfano e docetaxel; bloqueadores de canal de cálcio metabolizados pela CYP3A4, tais como dihidropiridinas e provavelmente verapamil; certos agentes imunossupressores: ciclosporina, tacrolimo, rapamicina (sirolimo); outros: digoxina, carbamazepina, buspirona, alfentanila, sildenafil, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, metilprednisolona, trimetrexato, ebastina, reboksetina.

Reações tipo dissulfiram, 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: AS REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS SÃO CLASSIFICADAS PELA FREQUÊNCIA, ATRAVÉS DA SEGUINTE CONVENÇÃO: MUITO COMUM (> 1/10); COMUM (> 1/100, < 1/10); INCOMUM (> 1/1.000, < 1/10.000, < 1/1.000); MUITO RARO (< 1/10.000), INCLUINDO RELATOS ISOLADOS.

NOS ESTUDOS CLÍNICOS COM CETOCONAZOL ORAL, OS EVENTOS ADVERSOS MAIS IMPORTANTES FORAM OS SEGUINTE S:

DISTÚRBIOS DOS SISTEMAS SANGÜÍNEO E LINFÁTICO: RARO: TROMBOCITOPENIA.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO: INCOMUM: CEFALÉIA, TONTURA, FOTOFOBIA; RARO: PARESTESIA.

DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS: COMUM: NÁUSEA E VÔMITO, DOR ABDOMINAL; INCOMUM: DIARRÉIA, DISPEPSIA.

DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES: INCOMUM: AUMENTOS REVERSÍVEIS DE ENZIMAS HEPÁTICAS.

DISTÚRBIOS DA PELE E DO TECIDO SUBCUTÂNEO: COMUM: PRURIDO; INCOMUM: RASH, ALOPECIA.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA REPRODUTIVO E DA MAMA: INCOMUM: GINECOMASTIA REVERSÍVEL (COM DOSES MAIORES QUE A DOSE TERAPÊUTICA RECOMENDADA DE 200 OU 400MG POR DIA).

OS EVENTOS ADVERSOS A SEGUIR TAMBÉM FORAM RELATADOS, BASEADOS NA EXPERIÊNCIA DO COMERCIALIZAÇÃO:

DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNE: MUITO RARO: REAÇÕES ANAFILACTÓIDES E ANAFILÁTICAS, INCLUINDO CASOS ISOLADOS DE CHOQUE ANAFILÁTICO.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO: MUITO RARO: AUMENTO REVERSÍVEL DA PRESSÃO INTRACRANIANA (EX.: PAPILEDEMA, FONTANELA PROTUBERANTE EM LACTENTES E EDEMA ANGIONEURÓTICO).

DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES: MUITO RARO: TOXICIDADE HEPÁTICA GRAVE, INCLUINDO ICTERICIA, CIRROSE, HEPATITE, NECROSE HEPÁTICA CONFIRMADA POR BIÓPSIA, INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA, INCLUINDO CASOS QUE RESULTARAM EM TRANSPLANTE OU MORTE.

DISTÚRBIOS DA PELE E DO TECIDO SUBCUTÂNEO: MUITO RARO: URTICÁRIA.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA REPRODUTIVO E DA MAMA: MUITO RARO: DISTÚRBIOS MENSTRUAIS, OLIGOSPERMIA (COM DOSES MAIORES QUE A DOSE TERAPÊUTICA RECOMENDADA 200 OU 400MG POR DIA).

OUTROS: MUITO RARO: INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL.

Superdoses: Não há antídoto para Lozan®. 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: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659
M.S. nº 1.0370.0092

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ - 17.159.229/0001-76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA

CEP 75132-140 - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

