

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ketoconazole Esteve 200 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de cetoconazol.

### Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 19 mg de lactose (como mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Esbranquiçado a creme claro, redondo, 10 mm de diâmetro, biconvexo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Ketoconazole Esteve é indicado para o tratamento da síndrome de Cushing endógena em adultos e adolescentes com mais de 12 anos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência em endocrinologia ou medicina interna e que tenham as instalações adequadas para a monitorização das respostas bioquímicas, uma vez que a dose tem de ser ajustada à necessidade terapêutica do doente, com base na normalização dos níveis de cortisol.

#### Posologia

##### *Início*

A dose inicial recomendada em adultos e adolescentes é de 400-600 mg/dia, tomada oralmente em duas ou três doses divididas. Esta dose pode ser rapidamente aumentada para 800-1200 mg/dia em duas ou três doses divididas.

No início do tratamento, deve ser controlado o cortisol livre na urina de 24 horas com um intervalo de alguns dias/semanas.

##### *Ajuste da posologia*

A dose diária de cetoconazol deve ser ajustada periodicamente, conforme a situação específica do doente com o objetivo de normalizar os níveis de cortisol livre urinário e/ou os níveis de cortisol plasmático.

- Pode ser considerado um aumento da dose de 200 mg/dia a cada 7 a 28 dias se os níveis de cortisol livre na urina e/ou os níveis de cortisol plasmático estiverem acima do intervalo normal, desde que a dose seja tolerada pelo doente;
- Pode ser necessária uma dose de manutenção entre 400 mg/dia e uma dose máxima de 1200 mg/dia, tomada oralmente em 2 a 3 doses divididas, para restaurar os níveis normais de cortisol. Na maioria das publicações, a dose de manutenção variou entre 600 mg/dia e 800 mg/dia;
- Quando a dose efetiva de cetoconazol for estabelecida, a monitorização dos níveis de cortisol livre na urina e/ou os níveis de cortisol plasmático pode ser realizada a cada 3 a 6 meses (ver secção 4.4);
- No caso de insuficiência adrenal e dependendo da gravidade da ocorrência, a dose de cetoconazol deve ser reduzida em, no mínimo, 200 mg/dia ou deve interromper-se temporariamente o tratamento e/ou deve adicionar-se uma terapia de corticosteroides até à resolução da ocorrência. O cetoconazol pode, então, ser reintroduzido numa dose inferior (ver secção 4.4);
- O tratamento com cetoconazol pode ser interrompido de forma abrupta sem necessidade de diminuição progressiva da dose quando se pretender uma alteração da estratégia terapêutica (p. ex. cirurgia).

### *Monitorização da função hepática*

Antes de iniciar o tratamento é obrigatório:

- Medir as enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, gama-GT e fosfatase alcalina) e a bilirrubina.
- Informar os pacientes acerca do risco de hepatotoxicidade, incluindo a interrupção do tratamento e o contactar imediatamente o médico se se sentirem indispostos ou no caso de sintomas como a anorexia, náusea, vômitos, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura. Caso ocorram, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e devem ser realizados testes da função hepática.

Devido à conhecida hepatotoxicidade do cetoconazol, o tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis hepáticos superiores a 2 vezes o limite superior do valor normal (ver secção 4.3).

*Durante o tratamento:*

- Deve ser efetuado um acompanhamento clínico próximo
- Devem ser realizadas medições das enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, gama-GT e fosfatase alcalina) e da bilirrubina a intervalos frequentes:
  - o Semanalmente durante um mês após o início do tratamento
  - o Em seguida, mensalmente durante 6 meses
  - o Semanalmente durante um mês sempre que a dose for aumentada.

No caso de um aumento nas enzimas hepáticas inferior a 3 vezes o limite superior do valor normal, devem ser realizados testes da função hepática mais frequentes e a dose diária deve ser reduzida em, no mínimo, 200 mg.

No caso de um aumento nas enzimas hepáticas superior a 3 vezes o limite superior do valor normal, o cetoconazol deve ser imediatamente interrompido e não deve ser reintroduzido devido ao risco de toxicidade hepática grave. O cetoconazol deve ser descontinuado de imediato se surgirem sintomas clínicos de hepatite.

*No caso de tratamento de longo prazo (mais de 6 meses)*

Embora a hepatotoxicidade seja, habitualmente, observada no início do tratamento e nos primeiros seis meses de tratamento, a monitorização das enzimas hepáticas deve ser realizada sob critérios médicos. Como medida de precaução, no caso de um aumento da dose após os primeiros seis meses de tratamento, a monitorização das enzimas hepáticas deve ser repetida semanalmente durante um mês.

### *Regimes de dosagem para terapia de manutenção*

A terapia de manutenção subsequente pode ser administrada numa de duas formas:

- Regime apenas de bloqueio: a dose de manutenção de cetoconazol pode ser continuada como descrito acima;
- Regime de bloqueio e substituição: a dose de manutenção de cetoconazol deve ser aumentada em 200 mg e deve ser adicionada terapia de substituição de corticosteroides concomitante (ver secção 4.4).

## Populações especiais

### *Doentes idosos*

Os dados sobre a utilização de cetoconazol em doentes com mais de 65 anos são limitados, mas não existe evidência que sugira que é necessário um ajuste específico da dose nestes doentes (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Embora os dados sejam limitados, a farmacocinética do cetoconazol não é significativamente diferente em doentes com compromisso renal quando comparada com indivíduos saudáveis e não se recomenda um ajuste específico da dose nesta população.

### *Compromisso hepático*

O cetoconazol é contraindicado em doentes com compromisso hepático agudo ou crónico (ver secções 4.3, 4.4 e 5.3). O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de enzimas hepáticas 2 vezes acima do limite máximo do normal.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Ketoconazole Esteve em crianças com menos de 12 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

## Modo de administração

Administração oral.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Hipersensibilidade a qualquer medicamento antifúngico com imidazol;
- Doença hepática aguda ou crónica e/ou se os níveis das enzimas hepáticas antes do tratamento forem superiores a 2 vezes o limite superior do valor normal (ver secções 4.2 e 4.4);
- Gravidez (ver secção 4.6);
- Amamentação (ver secção 4.6);
- Prolongamento do intervalo QTc adquirido ou congénito documentado;
- Terapia concomitante com qualquer dos seguintes medicamentos que podem interagir e dar origem a reações adversas potencialmente fatais (ver secção 4.5):
  - o Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 (p. ex. simvastatina, atorvastatina e lovastatina) devido a um risco aumentado de toxicidade do músculo-esquelético, incluindo rabdomiólise;
  - o Eplerenona devido a risco aumentado de hipercalemia e hipotensão;
  - o Substâncias que possam ter as respetivas concentrações plasmáticas aumentadas e terem potencial de prolongamento do intervalo QT: metadona, disopiramida, quinidina, dronedarona, pimozida, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazina, mizolastina, halofantrina;
  - o Dabigatran devido a maior risco de hemorragia;
  - o Triazolam, midazolam administrado por via oral e alprazolam devido a potencial de sedação prolongada ou aumentada e depressão respiratória;
  - o Alcaloides do ergot [p. ex. di-hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina)] devido a maior risco de ergotismo e outras reações adversas vasospásticas graves;
  - o Lurasidona;
  - o Quetiapina devido a maior risco de toxicidade;

- Telitromicina e claritromicina em doentes com compromisso renal grave devido a maior risco de hepatotoxicidade e de prolongamento do intervalo QT;
- Felodipina, nisoldipina devido a risco aumentado de inchaço e insuficiência cardíaca congestiva;
- Colchicina em doentes com compromisso renal devido a um maior risco de reações adversas graves;
- Irinotecano devido a uma alteração do metabolismo deste medicamento;
- Everolímus, sirolímus (também conhecido como rapamicina) devido a um aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos;
- Vardenafil em homens com mais de 75 anos devido ao maior risco de reações adversas;
- Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) devido a maior risco de reações adversas;
- Fesoterodina e solifenacina em doentes com compromisso renal;
- Tolvaptan usado para uma doença específica denominada “síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética”.

A lista anterior não é uma lista inclusiva dos componentes que podem interagir com o cetoconazol e resultar em reações potencialmente fatais.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Monitorização da função hepática

As enzimas hepáticas devem ser monitorizadas em todos os doentes que recebam cetoconazol. Devido ao risco de toxicidade hepática grave, é necessário um acompanhamento próximo dos doentes (ver secção 4.2).

##### Monitorização da função adrenal

A função adrenal deve ser monitorizada em intervalos regulares uma vez que pode ocorrer insuficiência adrenal durante o tratamento em condições de deficiência relativa de cortisol devida a uma maior procura de glucocorticoides (p. ex. no caso de stress, cirurgia ou infecção); e/ou no caso de tratamento excessivo por cetoconazol (em doentes tratados com um regime de apenas bloqueio); ou se existir uma terapia insuficiente de substituição de glucocorticoides (em doentes tratados com um regime de bloqueio e substituição). Devem ser monitorizados os níveis de cortisol no soro, plasma e/ou saliva e níveis de cortisol livre na urina, no prazo de uma semana após o início do tratamento com cetoconazol, no mínimo e, em seguida, periodicamente. Quando os níveis de cortisol livre na urina, cortisol no soro/plasma tiverem normalizado ou estiverem próximos do objetivo e a dose efetiva de cetoconazol for estabelecida, a monitorização pode ser realizada a cada 3 ou 6 meses (ver secção 4.2 relativamente ao ajuste da dose em caso de insuficiência adrenal).

Todos os doentes devem ser monitorizados e informados acerca dos sinais e sintomas associados ao hipocortisolismo (p. ex. fraqueza, fadiga, anorexia, náusea, vômitos, perda de peso, hipotensão, hiponatremia, hipercalemia e/ou hipoglicemias).

Se os sintomas clínicos sugerirem insuficiência adrenal, devem ser medidos os níveis de cortisol e o cetoconazol deve ser temporariamente interrompido ou a dose reduzida e, se necessário, deve ser iniciada a substituição de corticosteroides. O cetoconazol pode ser retomado posteriormente com uma dose inferior (ver secção 4.2).

##### Regime de bloqueio e substituição

Os doentes tratados com um regime de bloqueio e substituição devem ser ensinados a ajustar a sua dose da terapia de substituição de glucocorticoides em condições normais de stress (ver secção 4.2). Adicionalmente,

devem receber um cartão de emergência e estarem equipados com um conjunto de glucocorticoides de emergência.

#### Monitorização do intervalo QTc

É aconselhável a monitorização de um efeito no intervalo QTc. Deve ser realizado um ECG:

- antes do início do tratamento com cetoconazol
- no prazo de uma semana após o início do tratamento
- posteriormente, como clinicamente indicado.

No caso de coadministração de um medicamento conhecido por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.5), recomenda-se a monitorização através de ECG.

#### Contraceção

Deve ser prestada informação alargada às mulheres acerca da prevenção da gravidez. Como requisito mínimo, as mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceutivo eficaz (ver secção 4.6).

#### Diminuição da acidez gástrica

A absorção é comprometida quando a acidez gástrica diminui. Não devem ser administrados medicamentos de neutralização dos ácidos (p. ex. hidróxido de alumínio) durante, no mínimo, duas horas após a toma de cetoconazol. Em doentes com acloridria, como alguns doentes com SIDA e doentes com supressores de secreção de ácidos (p. ex. antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de protões), aconselha-se a administração de cetoconazol com uma bebida ácida, p. ex. bebida de cola, sumo de laranja.

Se forem adicionados ou removidos supressores de secreção de ácidos do medicamento concomitante, a dose de cetoconazol deve ser ajustada de acordo com os níveis de cortisol.

#### Potencial de interação com medicamentos

O cetoconazol possui um elevado potencial de interações com medicamentos clinicamente importantes.

O cetoconazol é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. A coadministração de potentes indutores do CYP3A4 pode diminuir a biodisponibilidade do cetoconazol. Deve ser realizada uma análise dos medicamentos concomitantes ao iniciar o tratamento com cetoconazol, uma vez que o cetoconazol é um conhecido potente inibidor da CYP3A4. O RCM dos produtos utilizados concomitantemente deve ser consultado para conhecer as recomendações acerca da coadministração com potentes inibidores da CYP3A4.

O cetoconazol é um potente inibidor do CYP3A4: a inibição do CYP3A4 pelo cetoconazol pode aumentar a exposição dos doentes a um número de medicamentos que são metabolizados através deste sistema enzimático (ver secção 4.5).

O cetoconazol é também um potente inibidor da P-gp: a inibição da P-gp pelo cetoconazol pode aumentar a exposição dos doentes a medicamentos que sejam substratos da P-gp (ver secção 4.5).

Substratos metabolizados pelo CYP3A4 e/ou substratos da P-gp que se sabe prolongarem o intervalo QT podem ser contraindicados ou não recomendados, dependendo dos efeitos observados ou esperados com cetoconazol (ou seja, causar um aumento da concentração no plasma, AUC e Cmax dos medicamentos) e das margens terapêuticas conhecidas dos medicamentos. Algumas combinações poderão levar a um risco aumentado de taquiarritmias ventriculares, incluindo ocorrências de torsade de pointes, uma arritmia potencialmente fatal (ver Tabela 1 Interações e recomendações para coadministração, secção 4.5).

#### Uso com medicamentos hepatotóxicos

Não se recomenda a coadministração do cetoconazol e outros medicamentos que se sabem ter potenciais efeitos hepatotóxicos (p. ex. paracetamol), uma vez que a combinação pode levar a um maior risco de danos no fígado.

#### Utilização com pasireotide

Não se recomenda a coadministração do cetoconazol e pasireotide uma vez que a combinação pode levar a prolongamento do QT em doentes com perturbações do ritmo cardíaco conhecidas (ver secção 4.5).

#### Doenças inflamatórias/autoimunes coexistentes

A exacerbação ou desenvolvimento de doenças inflamatórias/autoimunes foi descrita após remissão da síndrome de Cushing, incluindo após o tratamento com cetoconazol. Os doentes com síndrome de Cushing e doenças inflamatórias/autoimunes coexistentes devem ser supervisionados após a normalização dos níveis de cortisol com cetoconazol.

#### Álcool

Os doentes devem ser aconselhados a não consumirem álcool durante o tratamento (ver secção 4.5).

#### Advertência acerca de excipientes

Este medicamento contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Terapia concomitante com medicamentos que estão contraindicados durante o tratamento com cetoconazol e que dão origem a reações adversas potencialmente fatais:

- Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4 (p. ex. simvastatina, atorvastatina e lovastatina) devido a um risco aumentado de toxicidade do músculo-esquelético, incluindo rabdomiólise;
- Eplerenona devido a risco aumentado de hipercalemia e hipotensão;
- Substâncias que possam ter as respetivas concentrações plasmáticas aumentadas e terem potencial de prolongamento do intervalo QT: metadona, disopiramida, quinidina, dronedarona, pimozida, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazina, mizolastina, halofantrina;
- Dabigatran devido a maior risco de hemorragia;
- Triazolam, midazolam administrado por via oral e alprazolam devido a potencial de sedação prolongada ou aumentada e depressão respiratória;
- Alcaloides do ergot [p. ex. di-hidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina)] devido a maior risco de ergotismo e outras reações adversas vasospásticas graves;
- Lurasidona;
- Quetiapina devido a maior risco de toxicidade;
- Telitromicina e claritromicina em doentes com compromisso renal grave devido a maior risco de hepatotoxicidade e de prolongamento do intervalo QT;
- Felodipina, nisoldipina devido a risco aumentado de inchaço e insuficiência cardíaca congestiva;
- Colchicina em doentes com compromisso renal devido a um maior risco de reações adversas graves;
- Irinotecano devido a uma alteração do metabolismo deste medicamento;
- Everolímus, sirolímus (também conhecido como rapamicina) devido a um aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos;
- Vardenafil em homens com mais de 75 anos devido ao maior risco de reações adversas;
- Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) devido a maior risco de reações adversas;
- Fesoterodina e solifenacina em doentes com compromisso renal;
- Tolvaptan usado para uma doença específica denominada “síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética”.

A lista anterior não é uma lista inclusiva dos componentes que podem interagir com o cetoconazol e resultar em reações potencialmente fatais.

## Medicamentos que afetam a absorção do cetoconazol

Os medicamentos que afetam a acidez gástrica afetam a absorção de cetoconazol (ver secção 4.4).

## Efeitos de outros medicamentos sobre o metabolismo do cetoconazol

O cetoconazol é principalmente metabolizado pelo citocromo CYP3A4.

Os medicamentos inductores de enzimas, por exemplo, a rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazida, nevirapina, mitotano e fenitoína podem reduzir, significativamente, a biodisponibilidade do cetoconazol. Não se recomenda o uso do cetoconazol com potentes inductores enzimáticos.

Potentes inibidores do CYP3A4 (p. ex. antivirais como ritonavir, darunavir potenciado com ritonavir e fosamprenavir potenciado com ritonavir) podem aumentar a biodisponibilidade do cetoconazol. Estes medicamentos devem ser usados com cuidado quando coadministrados com cetoconazol e os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais e sintomas de insuficiência adrenal. A dose do cetoconazol deve ser ajustada em conformidade.

## Efeitos do cetoconazol sobre o metabolismo de outros medicamentos

- O cetoconazol é um potente inibidor do CYP3A4 e pode inibir o metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima. Isto pode resultar num aumento e/ou prolongamento dos respetivos efeitos, incluindo reações adversas.
- Os dados *in vitro* indicam que o cetoconazol é um inibidor do CYP1A2 e não inibe de forma significativa o CYP 2A6 e o 2E1. Em concentrações clinicamente relevantes, a inibição do CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 e 2D6 pelo cetoconazol não pode ser excluída.
- O cetoconazol pode inibir o transporte de medicamentos através da P-gp, o que pode resultar num aumento da concentração plasmática destes medicamentos.
- O cetoconazol inibe a BCRP (Proteína de resistência do cancro da mama) em estudos *in vitro*. Os dados de inibição indicam que o risco de interação com os substratos de BCRP não pode ser excluído a nível sistémico com doses muito elevadas de cetoconazol. No entanto, o cetoconazol pode ser um inibidor da BCRP a nível intestinal em concentrações clinicamente relevantes. Considerando a rápida absorção do cetoconazol, a toma de substratos da BCRP deve ser adiada durante duas horas após a toma do cetoconazol.

*Tabela 1* Interações e recomendações para coadministração.

As interações entre o cetoconazol e outros medicamentos são indicadas na tabela seguinte (o aumento é indicado como “↑”, a diminuição como “↓”, e sem alteração como “↔”). Os níveis de interação abaixo mencionados não são valores absolutos e podem estar dependentes da dose de cetoconazol administrada, ou seja, muitos resultados são mencionados após uma dose de cetoconazol de 200 mg e pode esperar-se uma interação mais forte numa dose superior e/ou a um intervalo de dose mais curto. A lista seguinte não é uma lista inclusiva das interações entre o cetoconazol e outros medicamentos

Medicamento por área terapêutica	Efeito esperado por níveis de medicamento	Recomendação para coadministração
<b>Opióide analgésico</b>		
Metadona	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de metadona	Contraindicada devido ao risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares graves incluindo prolongamento do QT e torsade de pointes ou depressão respiratória ou do SNC (ver secção 4.3).
Buprenorfina IV e sublingual	Buprenorfina: AUC: ↑ 1,5 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,7 vezes	Monitorização cuidadosa. A dose de buprenorfina deve ser ajustada.
Alfentanil, fentanil	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de alfentanil e fentanil	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos efeitos adversos (depressão respiratória, sedação).

Medicamento por área terapêutica	Efeito esperado por níveis de medicamento	Recomendação para coadministração
		Pode ser necessário diminuir a dose de alfentanil e fentanil.
Oxicodona	Foi observado um ↑ nas concentrações plasmáticas de oxicodona	Monitorização cuidadosa. A dose de oxicodona pode ser ajustada.
<b>Antiarrítmicos</b>		
Disopiramida Quinidina	Potencial ↑ nas concentrações plasmáticas de disopiramida e quinidina	Contraindicado devido ao risco de acontecimentos cardiovasculares graves incluindo prolongamento do QT (ver secção 4.3).
Dronedarona	Doses repetidas de 200 mg de cetoconazol diariamente resultaram num aumento de 17 vezes da exposição à dronedarona	
Digoxina	Potencial ↑ nas concentrações plasmáticas de digoxina	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis de digoxina.
<b>Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários</b>		
Dabigatran	Dabigatran AUC: ↑ 2,6 vezes $C_{max}$ : ↑ 2,5 vezes	Contraindicado devido a um risco aumentado de hemorragia (ver secção 4.3).
Rivaroxabano	Rivaroxabano: AUC: ↑ 2,6 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,7 vezes	Não recomendada devido a um risco aumentado de hemorragia.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,6 vezes	Não recomendada devido a um risco aumentado de hemorragia.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2 vezes  A atividade farmacológica global do aumenta 35% quando coadministrado com o cetoconazol.	Monitorização cuidadosa Recomenda-se a dose de 50 mg de cilostazol duas vezes por dia em combinação com Ketoconazole Esteve.
Varfarina e outros medicamentos tipo cumarina	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de varfarina	Monitorização cuidadosa Recomenda-se a monitorização do INR (rácio internacional normalizado).
Edoxabano	AUC: ↑ 1,8 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,8 vezes	A dose de edoxabano tem de ser reduzida quando usado concomitantemente, consultar o RCM do edoxabano.
<b>Anticonvulsivantes</b>		
Carbamazepina Fenitoína	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de carbamazepina e fenitoína  Espera-se uma potencial ↓ das concentrações plasmáticas de cetoconazol. (indução de enzima CYP3A)	Não recomendada. (Ver também “Efeitos de outros medicamentos sobre o metabolismo do Ketoconazole Esteve”).
<b>Antidiabéticos</b>		
Repaglinida	Repaglinida: AUC: ↑ 1,2 vezes	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de repaglinida.

<b>Medicamento por área terapêutica</b>	<b>Efeito esperado por níveis de medicamento</b>	<b>Recomendação para coadministração</b>
	$C_{max}$ : ↑ 1,2 vezes	
Saxagliptina	Saxagliptina: AUC: ↑ 2,5 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,6 vezes Associado a uma diminuição nos valores correspondentes do metabolito ativo	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de saxagliptina.
Tolbutamida	Tolbutamida: AUC: ↑ 1,7 vezes	Monitorização cuidadosa Pode ser necessário um ajuste da dose de tolbutamida.
<b><i>Anti-infeciosos</i></b>		
Rifabutina Rifampicina Isoniazida	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de rifabutina. Espera-se uma potencial ↓ das concentrações plasmáticas de cetoconazol. (indução de enzima CYP3A4)	Não recomendada. (Ver também “Efeitos de outros medicamentos sobre o metabolismo do Ketoconazole Esteve”)
Telitromicina Clarithromicina	Telitromicina: AUC: ↑ 2 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,5 vezes Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de claritromicina	Não recomendada. Contraindicada em doentes com compromisso renal grave devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e reações hepáticas adversas graves (ver secção 4.3).
Isavuconazole	AUC: ↑ 5 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,1 vezes	Não recomendada devido ao risco aumentado de reações adversas ao isavuconazole, consultar o RCM do isavuconazole
Praziquantel	Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de praziquantel	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de praziquantel.
<b><i>Medicamentos contra a enxaqueca</i></b>		
Os alcaloides do ergot, por exemplo, a dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas dos alcaloides do ergot	Contraindicada devido ao risco aumentado de ergotismo e outros acontecimentos vasospásticos adversos graves (ver secção 4.3).
Eletriptano	Eletriptano: AUC: ↑ 5,9 vezes $C_{max}$ : ↑ 2,7 vezes	Não recomendada.
<b><i>Antineoplásicos</i></b>		
Irinotecano	Irinotecano: AUC: ↑ 2,1 vezes	Contraindicada devido a uma alteração do metabolismo deste medicamento (ver secção 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,5 vezes Lapatinib: AUC: ↑ 3,6 vezes Nilotinib:	Não recomendada devido ao risco de maior exposição a estes medicamentos e a prolongamento do QT.

Medicamento por área terapêutica	Efeito esperado por níveis de medicamento	Recomendação para coadministração
Cabozantinib	AUC: ↑ 3,0 vezes Erlotinib: AUC: ↑ 1,9 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,7 vezes Dasatinib Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de Dasatinib Dabrafenib AUC: ↑ 1,7 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,3 vezes Cabozantinib AUC: ↑ 1,4 vezes $C_{max}$ : ↔	
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24 vezes $C_{max}$ : ↑ 29-vezes	Não recomendado uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com o ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib AUC: ↑ 3,2 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,4 vezes	Não recomendado devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e reações hepáticas adversas graves.  Monitorização do prolongamento do QT se usado concomitantemente.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4 vezes Imatinib: AUC: ↑ 1,4 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,3 vezes Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de docetaxel. Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de busulfan Cabazitaxel AUC: ↑ 1,3 vezes	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de cada medicamento.
Paclitaxel	Paclitaxel: Não mostrou alteração na concentração no plasma com concentrado de paclitaxel. Não foram realizados estudos com nanopartículas ligadas à albumina.	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de paclitaxel.
Vincristina, vimblastina (alcaloides da vinca)	Potencial ↑ das concentrações no plasma dos alcaloides da vinca.	Monitorização cuidosa uma vez que pode causar o surgimento precoce e/ou aumento da gravidade dos efeitos secundários.
<i>Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam por via oral	AUC: Foi observado ↑ $C_{max}$ : Foi observado ↑	Contraindicada devido ao risco de potencialmente prolongar ou aumentar a sedação e a depressão respiratória (ver secção 4.3).

<b>Medicamento por área terapêutica</b>	<b>Efeito esperado por níveis de medicamento</b>	<b>Recomendação para coadministração</b>
Lurasidona	Lurasidona: AUC: ↑ 9 vezes $C_{max}$ : ↑ 6 vezes	Contraindicada devido a um risco aumentado de acontecimentos adversos (ver secção 4.3).
Pimozida	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de pimozida.	Contraindicada devido ao risco de acontecimentos cardiovasculares graves incluindo prolongamento do QT (ver secção 4.3).
Sertindol	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de sertindol.	Contraindicada devido ao risco de prolongamento do QT (ver secção 4.3).
Quetiapina	Quetiapina: AUC: ↑ 6,2 vezes $C_{max}$ : ↑ 3,4 vezes	Contraindicada uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina (ver secção 4.3).
Haloperidol	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de haloperidol.	Não recomendada devido ao risco aumentado de prolongamento do QT e sintomas extrapiramidais. Pode ser necessário reduzir a dose de haloperidol.
Reboxetina	Reboxetina: AUC: ↑ 1,5 vezes de ambos os enantiómeros	Não recomendada devido à estreita margem terapêutica da reboxetina.
Midazolam por via IV	Midazolam: AUC: ↑ 1,6 vezes	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário ajuste da dose de Midazolam por via IV.
Buspirona	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de buspirona.	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário ajuste da dose de buspirona.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,4 vezes	Monitorização cuidadosa. A dose de aripiprazol deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose prescrita.
Risperidona	Potencial ↑ da AUC da risperidona:	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose da risperidona.
<b>Produtos antivirais</b>		
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ Cetoconazol AUC: ↑ 2,7 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,5 vezes (Inibição da enzima CYP3A4 pelo ritonavir)	Contraindicada devido ao risco de prolongamento do QT (ver secção 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,7 vezes  Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3 vezes $C_{max}$ : ↔  Ketoconazole: AUC: ↑ 2,1 vezes	Contraindicada devido ao risco acrescido de reações adversas (ver secção 4.3).

Medicamento por área terapêutica	Efeito esperado por níveis de medicamento	Recomendação para coadministração
	$C_{max}$ : ↑ 1,1 vezes $t_{1/2}$ : ↑ 4 vezes	
Nevirapina	Cetoconazol: AUC: ↓ 0,28 vezes $C_{max}$ : ↓ 0,56 vezes Nevirapina: níveis plasmáticos: ↑ 1,15-1,28 vezes quando comparado com controlos históricos (indução de enzima CYP3A)	Não recomendada
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5 vezes $C_{max}$ : ↑ 3,4 vezes	Monitorização cuidadosa. A dose de maraviroc deve ser reduzida para 150 mg duas vezes por dia.
Indinavir	Indinavir (600 mg TID): AUC= 0,8 vezes $C_{min}$ : ↑ 1,3 vezes (Relativo ao Indinavir 800 mg TID isolado)	Monitorização cuidadosa. Deve ser considerada a redução da dose de Indinavir para 600 mg a cada 8 horas.
Ritonavir	Cetoconazol: AUC: ↑ 3,4 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,6 vezes (inibição da enzima CYP3A)	A redução da dose de cetoconazol deve ser considerada quando coadministrado com ritonavir doseado como agente antirretroviral ou como potenciador farmacocinético. (Ver também “Efeitos de outros medicamentos sobre o metabolismo do Ketoconazole Esteve”).
<b>Bloqueadores beta</b>		
Nadolol	Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de nadolol	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de nadolol.
<b>Bloqueadores do canal de cálcio</b>		
Felodipina Nisoldipina	AUC: Foi observado ↑ $C_{max}$ : Foi observado ↑	Contraindicada devido a risco aumentado de inchaço e de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.3).
Outras dihidropiridinas Verapamil	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas destes medicamentos	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de dihidropiridinas e verapamil.
<b>Medicamentos cardiovasculares, miscelânea</b>		
Ranolazina	Ranolazina: AUC: ↑ 3,0 a 3,9 vezes	Contraindicada devido ao potencial de acontecimentos cardiovasculares graves incluindo prolongamento do QT (ver secção 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2 vezes $C_{max}$ : ↑ 2 vezes	Não recomendada devido ao potencial de toxicidade hepática (ver secção 4.3).
Alisquireno	Alisquireno: AUC: ↑ 1,8 vezes	Monitorização cuidadosa.

<b>Medicamento por área terapêutica</b>	<b>Efeito esperado por níveis de medicamento</b>	<b>Recomendação para coadministração</b>
		Pode ser necessário um ajuste da dose de alisquireno.
<b>Diuréticos</b>		
Eplerenona	Eplerenona: AUC: ↑ 5,5 vezes	Contraindicada devido a um risco aumentado de hipercalemia e hipotensão (ver secção 4.3).
<b>Medicamentos gastrintestinais</b>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5 vezes	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de aprepitant
Domperidona	Domperidona: AUC: ↑ 3,0 vezes C <sub>max</sub> : ↑ 3,0 vezes	Não recomendado devido a um risco aumentado de prolongamento do QT.
Naloxegol	<u>Naloxegol</u> <u>AUC ↑ 12,9 vezes</u> <u>C<sub>max</sub> ↑ 9,6 vezes</u>	Não recomendado
<b>Imunossupressores</b>		
Everolímus Sirolímus (rapamicina)	Everolímus: AUC: ↑ 15,3 vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,1 vezes Sirolímus (rapamicina) AUC: ↑ 10,9 vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,4 vezes	Contraindicada devido ao grande aumento das concentrações destes medicamentos (ver secção 4.3).
Tensirolímus  Tacrolímus Ciclosporina Budesonida Ciclesonida	Tensirolímus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Metabolito ativo de Ciclesonida: AUC: ↑ 3,5 vezes  Resto dos medicamentos Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas destes medicamentos	Não recomendada, exceto se necessária. Pode ser necessária uma monitorização cuidadosa e ajuste da dose destes medicamentos.
Dexametasona, fluticasona, metilprednisolona	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas destes medicamentos	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose destes medicamentos.
<b>Medicamentos hipolipemiantes</b>		
Lovastatina, sinvastatina, atorvastatina*	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas destes medicamentos	Contraindicada devido a risco aumentado de toxicidade do músculo esquelético, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).
<b>Medicamentos respiratórios</b>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15 vezes C <sub>max</sub> : ↑ 1,4 vezes	Não recomendado devido a um risco aumentado de prolongamento do QT.
<b>Medicamentos urológicos</b>		
Fesoterodina Tolterodina Solifenacina	Metabolito ativo de Fesoterodina: AUC: ↑ 2,3 vezes	Não recomendada devido a um risco aumentado de prolongamento do QT.

Medicamento por área terapêutica	Efeito esperado por níveis de medicamento	Recomendação para coadministração
	$C_{max}$ : ↑ 2,0 vezes Solifenacina: AUC: ↑ 3,0 vezes  Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de tolterodina	A fesoterodina e a solifenacina são contraindicadas em doentes com compromisso renal (ver secção 4.3).
<b><i>Inibidores de fosfodiesterase (PDE5)</i></b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 vezes $C_{max}$ : ↑ 1,2 vezes  Vardenafil: AUC: ↑ 10 vezes $C_{max}$ : ↑ 4 vezes  Potencial ↑ das concentrações plasmáticas de sildenafil	Não recomendada devido a um risco aumentados de acontecimentos adversos.  Vardenafil é contraindicado em homens com mais de 75 anos (ver secção 4.3).
<b><i>Outro</i></b>		
Tolvaptan	Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de tolvaptan	Contraindicada devido ao aumento das concentrações plasmáticas (ver secção 4.3).
Mizolastina Halofantrina	Potencial ↑ das concentrações plasmáticas destes medicamentos	Contraindicada devido ao potencial de acontecimentos cardiovasculares graves incluindo prolongamento do QT (ver secção 4.3).
Colchicina	Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de colchicina	Não recomendada devido a um potencial aumento da toxicidade relacionada com a colchicina. Contraindicada em doentes com compromisso renal (ver secção 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: ↑ 2 vezes $C_{max}$ : ↑ 2 vezes	Monitorização cuidadosa. Pode ser necessário um ajuste da dose de cinacalcet.
Ebastína	Foi observado um ↑ das concentrações plasmáticas de ebastína	Não recomendado devido a um risco aumentado de prolongamento do QT.

\* A rosuvastatina não é um substrato do CYP 3A4. O cetoconazol não produziu qualquer alteração na farmacocinética da rosuvastatina, pelo que não é provável que a coadministração de cetoconazol e rosuvastatina aumente o risco de toxicidade da rosuvastatina. Outras estatinas que não sejam substratos do CYP3A4 (pravastatina e fluvastatina) podem ser coadministradas com o cetoconazol.

#### Outras interações

Foram notificados casos de uma reação do tipo dissulfiram quando foi coadministrado cetoconazol com álcool, caracterizada por rubor, urticária, inchaço periférico, náusea e dor de cabeça. Todos os sintomas desapareceram completamente ao fim de algumas horas.

Não se recomenda a coadministração de cetoconazol e pasireotide uma vez que a combinação pode levar a prolongamento do QT em doentes com perturbações do ritmo cardíaco conhecidas.

Não existe evidência que sugira a existência de uma interação entre o cetoconazol e outros inibidores de esteroidogénese (ou seja, metirapona).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de cetoconazol em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os dados pré-clínicos mostram que o cetoconazol atravessa a placenta e é teratogénico. O cetoconazol é contraindicado durante a gravidez e não deve ser usado em mulheres na idade fértil que não utilizem um método contraceutivo eficaz (ver secção 4.3).

##### Amamentação

Uma vez que o cetoconazol é excretado no leite, as mães que estiverem sob tratamento não podem amamentar enquanto estiverem a ser tratadas com o Ketoconazole Esteve (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Estudos em animais demonstraram efeitos nos parâmetros reprodutivos do macho e da fêmea (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Ketoconazole Esteve sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser avisados do potencial de tonturas e sonolência (ver secção 4.8) e devem ser advertidos para não conduzirem nem utilizarem máquinas se ocorrer algum destes sintomas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são a insuficiência adrenal, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, prurido, urticária e aumento das enzimas hepáticas.

A reação adversa mais grave é a hepatotoxicidade, principalmente como toxicidade hepatocelular aguda, mas também pode resultar em lesão colestática ou num padrão misto de toxicidade. Deve monitorizar-se a ASAT, ALAT, gama-GT, bilirrubina e fosfatase alcalina em intervalos frequentes durante o tratamento (ver secções 4.2 e 4.4).

##### Lista tabelada de reações adversas

A segurança do cetoconazol foi avaliada com base na literatura publicada e na utilização de cetoconazol como tratamento antifúngico.

As reações adversas indicadas em seguida na tabela 2 são classificadas de acordo com a Classe de sistemas de órgãos. Os grupos de frequências são definidos de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), muito raros ( $<1/10.000$ ), desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

*Tabela 2: Incidência de reações adversas e anomalias laboratoriais marcadas notificadas na literatura em doentes adultos e adolescentes*

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Pouco frequentes	Trombocitopenia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Pouco frequentes	Condições alérgicas, incluindo choque anafilático, reação anafilactóide e reação anafilática e angioedema
<i>Doenças endócrinas</i>	Frequentes	Insuficiência adrenal
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Desconhecido	Intolerância ao álcool, anorexia, aumento do apetite
<i>Doenças do foro psiquiátrico</i>	Desconhecido	Insónia, nervosismo
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Pouco frequentes	Dor de cabeça, tonturas, sonolência
	Desconhecido	Aumento da pressão intracraniana (papiledema, fontanela saliente), parestesia
<i>Afeções oculares</i>	Desconhecido	Fotoftalmia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Desconhecido	Epistaxe
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	Náusea, dor abdominal, vômitos, diarreia
	Desconhecido	Dispepsia, flatulência (libertação de gases com maior frequência), descoloração da língua, boca seca, disgeusia
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Muito frequentes	Testes anormais da função hepática
	Raros	Hepatotoxicidade grave, incluindo icterícia, hepatite, necrose hepática, cirrose hepática, insuficiência hepática incluindo casos que necessitam de transplante ou que resultam em morte.
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	Prurido, erupção
	Pouco frequentes	Urticária, alopecia
	Desconhecido	Fotosensibilidade, eritema multiforme, dermatite, eritema, xeroderma
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Desconhecido	Mialgia, artralgia
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Desconhecido	Doença menstrual, azoospermia, disfunção erétil, ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Pouco frequentes	Astenia
	Muito raros	Pirexia
	Desconhecido	Inchaço periférico, mal-estar, afrontamentos

<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Muito frequentes	Aumento da enzima hepática
	Pouco frequentes	Diminuição da contagem das plaquetas
	Desconhecido	Diminuição transitória das concentrações de testosterona

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Hepatotoxicidade*

A toxicidade hepática grave causada pelo tratamento com cetoconazol é rara (1/15000). Foi observada principalmente lesão hepatocelular aguda como lesão coleística ou padrão misto de toxicidade. Foram notificados casos fatais particularmente quando o tratamento é continuado apesar do aumento da enzima hepática. Foram observados aumentos nas enzimas hepáticas ( $\leq 5N$  e  $>5N$ ) em  $\sim 13,5\%$  e  $\sim 2,5\%$  de doentes, respetivamente, ocorrendo maioritariamente nos primeiros seis meses de tratamento. Os níveis de enzimas hepáticas regressaram ao normal 2-12 semanas após a diminuição da dose ou interrupção do cetoconazol. A hepatotoxicidade não parece ser dependente da dose. Todos os potenciais fatores associados de hepatotoxicidade e níveis anormais de enzimas hepáticas detetados antes de iniciar o cetoconazol devem ser tidos em conta antes de considerar o tratamento com cetoconazol. O cetoconazol não deve ser administrado quando as enzimas hepáticas forem superiores a 2 vezes o limite superior do valor normal ou em associação com outros medicamentos hepatotóxicos. A monitorização das enzimas hepáticas deve ser realizada semanalmente durante o primeiro mês de tratamento e, posteriormente, mensalmente durante seis meses. No caso de ser detetado um aumento das enzimas hepáticas que seja inferior a três vezes o limite máximo do valor normal, deve ser realizada uma maior monitorização da função hepática e a dose diária deve ser reduzida em, no mínimo, 200 mg. No caso de aumento dos níveis das enzimas hepáticas acima de três vezes o limite máximo do valor normal, o cetoconazol deve ser interrompido imediatamente e não deve ser reintroduzido devido ao risco de toxicidade hepática grave.

##### *Insuficiência adrenal*

A insuficiência adrenal pode ocorrer em doentes a tomar cetoconazol sem substituição de corticosteroides (regime de apenas bloqueio) ou se existir uma terapia de substituição de glucocorticoides insuficiente (em doentes tratados com um regime de bloqueio e substituição). Monitorize e instrua os doentes acerca dos sinais e sintomas associados ao hipocortisolismo (p. ex. fraqueza, fadiga, anorexia, náusea, vômitos, hipotensão, hipercalemia, hiponatremia, ou hipoglicemia). A insuficiência adrenal pode ser detetada através de avaliação clínica periódica e monitorização dos níveis de cortisol no plasma/soro ou saliva. No caso de insuficiência adrenal, o tratamento com Ketoconazole Esteve deve ser temporariamente interrompido ou a dose deve ser reduzida e, se necessário, adicionada uma terapia de substituição de corticosteroides.

##### *População pediátrica*

A frequência da hepatotoxicidade pode ser mais elevada em adolescentes do que em adultos. Na literatura, entre 24 doentes pediátricos tratados com cetoconazol, dois desenvolveram hepatotoxicidade grave. Uma rapariga de 14 anos tratada para doença de Cushing com cetoconazol 200 mg duas vezes por dia apresentou, um mês depois, icterícia, febre, anorexia, náusea e vômitos. O cetoconazol foi interrompido, mas a deterioração foi rápida e levou à morte. Uma rapariga de 17 anos foi tratada com cetoconazol 1200 mg/dia para um carcinoma adrenal com metástases no fígado e apresentou testes de função hepática alterados aos 22 dias. Após a interrupção do cetoconazol, as enzimas hepáticas regressaram aos níveis normais em três semanas (secção 5.1).

##### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Anexo V](#).

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto conhecido ao cetoconazol. A dose máxima que foi utilizada para o tratamento da síndrome de Cushing foi de 1600 mg/dia.

No caso de sobredosagem accidental, o tratamento consiste em medidas de suporte. Durante a primeira hora após a ingestão pode ser efetuada lavagem gástrica. Pode ser administrado carvão ativado, se considerado adequado.

No caso de sinais que sugeram insuficiência adrenal, além das medidas gerais para a eliminação do medicamento e redução da sua absorção, pode ser administrada uma dose única de 100 mg de hidrocortisona, juntamente com perfusões de soro fisiológico e glucose. É necessária vigilância apertada: deve ser monitorizada a tensão arterial e equilíbrio de fluidos e eletrólitos durante alguns dias.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, Anticorticosteroides, Código ATC: H02CA03

##### Mecanismo de ação

O cetoconazol é um inibidor da esteroidogénese. O cetoconazol é um derivado do imidazol que é um potente inibidor da síntese de cortisol, resultante da sua capacidade de inibir várias enzimas do citocromo P450 nas glândulas adrenais. O cetoconazol inibe principalmente a atividade da  $17\alpha$ -hidroxilase, mas também inibe passos de 11-hidroxilação e, em doses mais elevadas, a enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol. Portanto, o cetoconazol é um inibidor do cortisol e síntese de aldosterona. O cetoconazol é também um potente inibidor da síntese de androgénios, inibindo a atividade de C17,20liase nas adrenais e, também, células de Leydig.

Além do efeito bloqueador adrenal, o cetoconazol também pode ter efeito direto nas células tumorais corticotrópicas em doentes com doença de Cushing.

##### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do cetoconazol no tratamento da síndrome de Cushing de todas as causas têm sido descritas através de vários estudos retrospectivos publicados, análises de historiais médicos e relatórios de casos. O controlo dos níveis de cortisol, quer no soro/plasma ou urina, foi utilizado para avaliar a eficácia do tratamento, juntamente com a avaliação dos sintomas clínicos da síndrome de Cushing. Foram tratados com cetoconazol mais de 800 doentes com diferentes durações e modalidades de tratamento. Foram tratados cerca de 200 doentes durante mais de seis meses e alguns deles foram tratados durante vários anos.

Os níveis de cortisol livre na urina (CLU) foram normalizados em cerca de 50% dos doentes tratados com cetoconazol. As taxas de resposta variaram entre os 43% e os 80% dependendo dos estudos e dos critérios de definição de resposta. Cerca de 75% dos doentes alcançaram uma redução de mais de 50% dos níveis CLU com cetoconazol, quando comparado com os níveis pré-tratamento.

##### *Terapia combinada*

O cetoconazol tem sido utilizado tanto como medicamento isolado como em combinação com outros medicamentos, principalmente com metirapona, em doentes com doença mais grave ou nos que não respondem completamente a uma substância ativa ou nos que requerem uma redução de dose de, no mínimo, um dos medicamentos para melhorar a tolerância. O cetoconazol também tem sido utilizado com outras terapias incluindo cirurgia e radiação da pituitária. No geral, o cetoconazol demonstrou ser um medicamento eficaz para a normalização dos níveis de cortisol em todas as causas de síndrome de Cushing e, se tolerado, o tratamento com cetoconazol pode ser mantido durante um longo período.

### *Fenómeno de escape*

Em cerca de 10 a 15% dos doentes tratados com cetoconazol, foi observado um “fenómeno de escape”, reforçando a necessidade de um acompanhamento clínico e bioquímico de longo prazo desses doentes. Caso ocorra tal fenómeno, é necessário um aumento da dose para manter os níveis de cortisol no intervalo normal.

### **Utilização na doença de Cushing**

Dados de 535 doentes com doença de Cushing tratados com cetoconazol, juntamente com 13 relatórios de caso individuais, estão disponíveis na literatura. Num estudo retrospectivo realizado em vários centros franceses, 200 doentes com doença de Cushing foram acompanhados entre 1995 e 2012. Na última visita, 78 doentes (49,3%) estavam controlados, 37 doentes (23,4%) tinham um controlo parcial com, no mínimo, 50% de diminuição de CLU (sem normalização) e 43 doentes (27,2%) apresentavam níveis CLU sem alteração. No último acompanhamento, os sinais clínicos tinham melhorado em 74/134 doentes (55,2%), a hipertensão em 36/90 doentes (40%), a hipocalemia em 10/26 doentes (38,4%) e a diabetes mellitus em 23/39 doentes (59%).

### **Utilização na síndrome de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ectópica**

Foram analisados os dados de 91 doentes com síndrome de ACTH ectópica tratados com cetoconazol, juntamente com 18 relatórios de casos individuais. Num estudo canadense, dos 12 doentes avaliáveis (de 15), 10 apresentaram uma redução nos níveis de cortisol livre na urina, mas apenas cinco tiveram resolução completa com doses de 400 a 1200 mg/dia de cetoconazol. Ocorreu melhoria clínica na hipocalemia, alcalose metabólica, diabetes mellitus e hipertensão, mesmo na ausência de resposta hormonal completa.

### **Utilização na síndrome de Cushing ACTH-independente**

Estão disponíveis dados de 17 doentes com tumores adrenais e de 2 doentes com hiperplasia adrenocortical nodular primária (NAH) tratados com cetoconazol na literatura, juntamente com 17 relatórios de casos individuais de doentes com tumores benignos ou malignos ou NAH e 2 casos pediátricos de síndrome de McCune Albright. A melhoria dos sintomas clínicos foi notada na maioria dos doentes após o início do tratamento. No entanto, em doentes com carcinoma cortical adrenal, a melhoria do hipercortisolismo foi limitada em alguns casos.

### População pediátrica

Na literatura estão disponíveis dados de 24 doentes pediátricos com síndrome de Cushing endógena tratados com cetoconazol, dos quais 16 tinham mais de 12 anos e 8 tinham menos de 12 anos.

O tratamento com cetoconazol em doentes pediátricos permitiu a normalização dos níveis de cortisol livre na urina e a melhoria clínica, incluindo a recuperação da taxa de crescimento e função gonadal, normalização da tensão arterial, características da síndrome de Cushing e perda de peso na maioria dos casos. As doses utilizadas em adolescentes com mais de 12 anos foram semelhantes às utilizadas em doentes adultos com síndrome de Cushing endógena.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O cetoconazol é uma substância ativa dibásica fraca e, portanto, requer acidez para dissolução e absorção. São alcançadas concentrações plasmáticas de pico médias de cerca de 3,5 µg/ml em 1 ou 2 horas, após a administração oral de uma dose única de 200 mg ingerida com uma refeição.

$C_{max}$  e AUC aumentam mais que proporcionalmente com a dose. Num estudo estável, foram notificadas concentrações médias de pico de 1,7 µg/ml a 15,6 µg/ml, para doses diárias totais de 200 mg a 1200 mg.

### Distribuição

*In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 99%, principalmente à fração albumínica. O cetoconazol é amplamente distribuído pelos tecidos; no entanto, apenas uma parte negligenciável de cetoconazol alcança o líquido cêrebroespinal.

## Biotransformação

O cetoconazol é largamente metabolizado em um grande número de metabolitos inativos. Estudos *in vitro* demonstraram que o CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do cetoconazol.

As principais vias metabólicas identificadas são a oxidação e a degradação dos anéis imidazol e piperazina, O-desalquilação oxidativa e hidroxilação aromática.

O cetoconazol é um potente inibidor do CYP3A4 e P-gp. O cetoconazol não demonstrou induzir a próprio metabolismo.

## Eliminação

A eliminação plasmática é bifásica com uma semi-vida de 2 horas durante as primeiras 10 horas e 8 horas posteriormente. A semi-vida do cetoconazol aumenta com a dose e duração do tratamento. Em doses > 400 mg/dia, foram notificadas semi-vidas de 3 a 10 horas. Cerca de 13% da dose é eliminada na urina, dos quais 2 a 4% é medicamento inalterado. A principal via de excreção é através da báls para o trato intestinal.

## Populações especiais

### *Pediátrica*

Com base em dados limitados, os parâmetros farmacocinéticos (AUC,  $C_{max}$  e semi-vida) do cetoconazol em doses de 5 a 10 mg/kg/dias, correspondendo aproximadamente a doses diárias de 200-800 mg, são semelhantes na população pediátrica e adulta.

### *Compromisso renal*

A farmacocinética do cetoconazol não é significativamente diferente em doentes com compromisso renal quando comparados a indivíduos saudáveis.

### *Doentes idosos*

Não foi realizada uma avaliação formal do efeito da idade na farmacocinética de cetoconazol. Não existem dados que sugiram a necessidade de um ajuste específico da dose nesta população.

Os dados *in vitro* indicam que o cetoconazol é um potente inibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 e OCT2 e, numa menor medida, de OAT1 e BSEP. A inibição destes diferentes transportadores em concentrações clinicamente relevantes de cetoconazol não pode ser excluída.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O perfil toxicológico do cetoconazol foi estabelecido a partir de estudos de longo prazo em murídeos e cães.

Foram notificadas fragilidade óssea e fratura de pernas nos murídeos, mas não observadas em outras espécies.

Consistente com a ação farmacológica do cetoconazol, foram observados efeitos nas adrenais e gónadas em murídeos e cães.

Foram notificadas enzimas hepáticas elevadas e alterações histológicas no fígado, consistindo em acumulação de lipofuscina relacionada com a dose em hepatócitos de murídeos e cães após a administração repetida de cetoconazol.

Estudos eletrofisiológicos demonstraram que o cetoconazol inibe o componente de ativação rápida da corrente cardíaca retificadora tardia de potássio, prolonga a duração da ação potencial e pode prolongar o intervalo do QT. No entanto, não foram registadas alterações do ECG em cães em doses até 40 mg/kg administradas durante 12 meses.

O cetoconazol não foi genotóxico *in vitro* e *in vivo*. No entanto, o potencial genotóxico não foi adequadamente determinado para o regime de dosagem proposto no tratamento de síndrome de Cushing endógena. O cetoconazol não é carcinogénico.

Em estudos de reprodução, o cetoconazol provocou anomalias da fertilidade em machos e fêmeas. Doses de 25 mg/kg e superiores em murídeos e cães macho produziram anomalias de esperma e diminuíram a fertilidade em murídeos. O cetoconazol, em doses até 40 mg/kg, não teve efeitos na fertilidade feminina em murídeos,

enquanto doses de 75 mg/kg e superiores diminuíram a taxa de gravidez e o número de locais de implantação. Doses de 80 e 160 mg/kg inibiram a ovulação em murídeos fêmea imaturos. O cetoconazol, em doses de 40 mg/kg/dia e superiores, produz evidência de embriotoxicidade e teratogenicidade em murídeos e coelhos. Os efeitos teratogénicos observados foram, principalmente, anomalias esqueléticas, incluindo fenda palatina, braquidactilia, ectrodactilia e sindactilia. O tratamento de murídeos juvenis durante 30 dias com início aos 21 dias de idade atrasou o surgimento da puberdade. Não podem ser excluídos efeitos sobre a reprodução humana. Estudos em murídeos e cobaias grávidas com <sup>3</sup>H-cetoconazol indicam que o cetoconazol atravessa a placenta.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Amido de milho  
Lactose mono-hidratada  
Povidona  
Celulose microcristalina  
Sílica coloidal  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister PVC/alumínio de 10 comprimidos  
Embalagens contendo 60 comprimidos (6 blisters de 10 comprimidos).

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals S.A.  
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4  
08038 Barcelona  
Espanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/965/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de Novembro de 2014

Data da última renovação: 31 de Julho de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 avenue du Midi  
63800 Courron d'Auvergne  
França

ou

Polfarmex S.A.  
ul. Jozefow 9  
99-300 Kutno  
Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): registo observacional, multi-país, para recolher informações clínicas sobre doentes com Síndrome de Cushing expostos a cetoconazol (preferencialmente utilizando o Registo Europeu da Síndrome de Cushing (ERCUSYN), sempre que possível), para avaliar os padrões de utilização do medicamento e para a documentação da segurança (por exemplo, hepatotoxicidade, prolongamento de QT) e a eficácia do cetoconazol	Apresentação anual

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ketoconazole Esteve 200 mg comprimidos  
cetoconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 200 mg de cetoconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals S.A.  
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4  
08038 Barcelona  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU1/14/965/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ketoconazole Esteve

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ketoconazole Esteve 200 mg comprimidos  
cetoconazol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Ketoconazole Esteve 200 mg comprimidos cetoconazol

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ketoconazole Esteve e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ketoconazole Esteve
3. Como tomar Ketoconazole Esteve
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ketoconazole Esteve
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Ketoconazole Esteve e para que é utilizado**

Ketoconazole Esteve é um medicamento que contém a substância ativa cetoconazol com uma atividade anticorticosteroide. É utilizado para o tratamento da síndrome de Cushing endógena (quando o corpo produz um excesso de cortisol) em adultos e adolescentes com idades superiores a 12 anos.

A síndrome de Cushing é causada pelo excesso de produção de uma hormona denominada cortisol, que é produzida pelas glândulas adrenais. O Ketoconazole Esteve consegue bloquear a atividade das enzimas responsáveis pela síntese do cortisol e, consequentemente, consegue diminuir o excesso de produção de cortisol pelo seu organismo e de melhorar os sintomas da síndrome de Cushing.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Ketoconazole Esteve**

##### **Não tome Ketoconazole Esteve**

- se tem alergia ao cetoconazol e/ou a qualquer medicamento antifúngico imidazólico, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tiver problemas de fígado
- se estiver grávida
- se estiver a amamentar
- se tiver antecedentes de batimento cardíaco irregular
- se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - alguns medicamentos para reduzir o colesterol do sangue: simvastatina, atorvastatina, lovastatina
  - alguns medicamentos para o coração: eplerenona, dronedarona, disopiramida, felodipina, nisoldipina, ranolazina

- alguns medicamentos utilizados para o tratamento do paludismo: quinidina, halofantrina
- alguns medicamentos utilizados para perturbações mentais graves e depressão grave: pimozida, sertindol, lurasidona, quetiapina
- alguns medicamentos utilizados para alergias: mizolastina
- dabigatrano – medicamento utilizado para prevenir a formação de coágulos sanguíneos
- alguns medicamentos para ajudar a dormir e para a ansiedade: triazolam, alprazolam, midazolam (administrados por via oral)
- alguns medicamentos utilizados para crises de enxaqueca: dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina) ergotamina e metilergometrina (metilergonovina)
- alguns medicamentos utilizados em cancros: irinotecano, everolímus
- sirolímus: utilizado para prevenir que o seu organismo rejeite um transplante renal
- tolvaptano utilizado para uma doença específica denominada “síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética”
- vardenafil em homens com mais de 75 anos – medicamento para o tratamento da disfunção erétil em homens adultos
- alguns medicamentos para o VIH: saquinavir/ritonavir, saquinavir
- alguns medicamentos para o tratamento da hepatite C (uma doença infeciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C) a longo prazo (crónica): Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)
- metadona: medicamento para o tratamento da toxicodependência
- em doentes com doenças renais:
  - colchicina: medicamento para o tratamento dagota
  - fesoterodina e solifenacina: medicamentos para o tratamento de sintomas da bexiga hiperativa
  - telitromicina e claritromicina: medicamento para o tratamento de infecções

Não tome Ketoconazole Esteve se alguma das situações acima mencionadas lhe é aplicável. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ketoconazole Esteve.

## Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ketoconazole Esteve.

### *Doença hepática*

Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença hepática. Note que os seus testes de enzimas hepáticas serão monitorizados regularmente antes de iniciar o tratamento, uma vez por semana durante o primeiro mês após o início do tratamento com Ketoconazole Esteve e, depois, mensalmente durante 6 meses devido ao risco de toxicidade hepática grave. Eles serão verificados de novo, posteriormente, caso o seu médico aumente a sua dose diária de cetoconazol. **Deverá suspender o tratamento e contactar o seu médico imediatamente se se sentir mal ou se tiver sintomas como falta de apetite, náusea, vômitos, fadiga, icterícia, dores abdominais ou urina escura.**

### *Regime específico de dosagem*

Se tomar terapia de substituição de glucocorticoides concomitantemente com o tratamento com Ketoconazole Esteve, o seu médico deverá informá-lo sobre como adaptar a sua dose de terapia de substituição de glucocorticoides se estiver sob stress ou fizer uma cirurgia ou tiver uma infecção. Adicionalmente, deve receber um cartão de emergência e deve-lhe ser fornecido um conjunto de emergência de glucocorticoides.

### *Função adrenal*

A sua função adrenal será monitorizada a intervalos regulares, pois é este o tratamento padrão no acompanhamento da terapia da síndrome de Cushing e visto que a insuficiência adrenal pode ocorrer durante o tratamento. Deverá contactar imediatamente o seu médico se tiver sintomas como fraqueza, fadiga, falta de apetite, náusea, vômitos ou tensão arterial baixa.

### **Doença cardíaca**

O Ketoconazole Esteve pode alterar o seu batimento cardíaco – isto pode ser grave. **Contacte imediatamente o seu médico se sentir palpitações ou batimentos cardíacos irregulares durante o tratamento.**

### **Doenças inflamatórias/autoimunes coexistentes**

Informe o seu médico se sofrer de uma doença autoimune; será acompanhado cuidadosamente.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado a crianças com menos de 12 anos devido à falta de informação nestes doentes.

### **Outros medicamentos e Ketoconazole Esteve**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

**Existem alguns medicamentos que não deverão ser tomados com Ketoconazole Esteve (ver secção 2).** Peça ao seu médico ou farmacêutico mais informações se estiver a tomar Ketoconazole Esteve com outros medicamentos.

Os medicamentos que podem interagir com Ketoconazole Esteve incluem:

- pasireotide, outro medicamento utilizado para tratar um subgrupo da síndrome de Cushing, pois poderá levar a efeitos secundários graves em pacientes que sofram de doença cardíaca
- medicamentos administrados por via oral que previnem a formação de coágulos sanguíneos: rivaroxabano, apixaban, edoxabano, cilostazol, varfarina e outros do tipo cumarínico
- medicamentos para o VIH, tais como maraviroc, indinavir, nevirapina, ritonavir
- alguns medicamentos utilizados contra o cancro, tais como alcaloides da vinca, bussulfano, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paclitaxel, vincristina, vimblastina, cabozantinib, dabrafenib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- alguns medicamentos utilizados para tratar infecções: rifabutina, telitromicina, rifampicina, isoniazida, claritromicina, isavuconazole
- alguns antidiabéticos: repaglinida, saxagliptina, tolbutamida
- alguns medicamentos utilizados para perturbações mentais: buspirona, aripiprazol, haloperidol, reboxetina, risperidona
- alguns medicamentos para o coração –verapamil, digoxina, nadolol, aliscireno
- alguns anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína
- alguns glucocorticoides – tais como budesonida, fluticasona, dexametasona, metilprednisolona, ciclesonida
- alguns analgésicos fortes (barbitúricos) – como alfentanil, fentanil, buprenorfina (injeção e sublingual), oxicodona
- alguns medicamentos utilizados para náusea e vômitos: domperidona, aprepitant
- naloxegol (medicamento utilizado para a obstipação especificamente causada por medicamentos fortes para a dor)
- solifenacina, fesoterodina em doentes com compromisso renal
- outros: sildenafil, tolterodina, mitotano, praziquantel, eletriptano, salmeterol, bosentano, midazolam (injeção), tadalafil, vardenafil, temsirolímus, cinalcacet, tacrolímus, ebastina, ciclosporina, colquicina

Não deve tomar antiácidos (hidróxido de alumínio, por exemplo) ou outros medicamentos para a indigestão ácida durante, pelo menos, 2 horas após a ingestão de Ketoconazole Esteve (ver secção Advertências e Precauções).

### **Ketoconazole Esteve com álcool**

Não ingira álcool enquanto estiver a tomar cetoconazol.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Não tome este medicamento durante a gravidez. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não amamente o seu bebé se estiver a tomar Ketoconazole Esteve.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Foram comunicadas tonturas ou sonolência durante o tratamento com Ketoconazole Esteve. Não conduza ou opere máquinas se sentir estes sintomas.

## **Ketoconazole Esteve contém lactose**

Se tiver sido informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar Ketoconazole Esteve**

O início e o acompanhamento do tratamento deve ser supervisionado por especialistas em endocrinologia.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico analisará o seu sangue antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento para detetar eventuais anomalias e também para medir os níveis de cortisol. A dose será adaptada à sua doença de forma a restaurar os níveis normais de cortisol.

De um modo geral, a dose inicial recomendada é 600 mg por dia, administrada por via oral (3 comprimidos por dia divididos em 3 vezes). Para repor os seus níveis normais de cortisol, poderá ser necessária uma dose diária de entre 400 mg (2 comprimidos) a 1200 mg por dia (6 comprimidos) tomada por via oral dividida entre 2 a 3 doses.

#### **Se tomar mais Ketoconazole Esteve do que deveria**

Deverá contactar imediatamente o seu médico se tiver tomado mais do que a dose prescrita de Ketoconazole Esteve.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ketoconazole Esteve**

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome essa dose assim que se lembrar. Continue então com o horário habitual assim como estabelecido. Não altere a dose prescrita por sua iniciativa.

#### **Se parar de tomar Ketoconazole Esteve**

Caso interrompa o seu tratamento com Ketoconazole Esteve, o seu nível de cortisol poderá novamente aumentar e os seus sintomas poderão voltar. Assim, não deixe de tomar Ketoconazole Esteve a menos que o seu médico o indique.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários poderão ser graves. Raramente, podem ocorrer problemas hepáticos (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

Pare de tomar Ketoconazole Esteve e informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes sintomas:

- dores de cabeça graves ou visão turva de longa duração
- falta de apetite grave (anorexia)
- perda de peso
- náusea ou vômitos
- cansaço ou febre invulgar

- dor de estômago
- fraqueza muscular
- amarelecimento da pele ou das zonas brancas dos olhos
- urina escura ou fezes claras invulgares

É comum ocorrer insuficiência adrenal e pode ser um efeito secundário grave. Ketoconazole Esteve poderá reduzir temporariamente a quantidade de hormonas produzidas pela glândula adrenal (cortisol) abaixo do intervalo normal, mas o seu médico irá corrigir isso utilizando medicamentos hormonais apropriados ou ajustando a dose de Ketoconazole Esteve. Deverá contactar imediatamente o seu médico se tiver sintomas como fraqueza, fadiga, falta de apetite, náusea, vômitos ou tensão arterial baixa.

**Efeitos muito frequentes:** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- |                    |                                       |
|--------------------|---------------------------------------|
| • náusea           | • diarreia                            |
| • dores abdominais | • reações cutâneas (prurido, erupção) |
| • vômitos          |                                       |

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| • reações alérgicas que podem, raramente, ser graves | • tonturas                     |
| • alteração em marcadores laboratoriais              | • sonolência                   |
| • diminuição da contagem das plaquetas               | • reações cutâneas (urticária) |
| • dores de cabeça                                    | • queda de cabelo              |
|  | • fadiga                       |

**Efeitos secundários muito raros** (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

- pirexia (febre)

**Efeitos secundários com frequência desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- |   |  |
|---|--|
| • insónia   | • mialgia (dor muscular)   |
| • nervosismo  | • artralgia (dores nas articulações)   |
| • intolerância ao álcool  | • alterações menstruais  |
| • perda de apetite ou aumento de apetite  | • azoospermia (sem contagem de espermatozoides)  |
| • dor de cabeça   | • disfunção erétil   |
| • sensação de formigueiro ou picadas  | • ginecomastia (aumento de tecidos mamários no sexo masculino)   |
| • aversão à luz   | • inchaço periférico (hidropsia nas extremidades)  |
| • hemorragia nasal  | • mal-estar  |
| • dispepsia (dificuldades de digestão)  | • afrontamentos  |
| • flatulência (libertação de gases com maior frequência)  | • diminuição transitória de testosterona, uma hormona masculina (andrógena) produzida pelo organismo, produzida sobretudo nos testículos |
| • descoloração da língua  |  |
| • boca seca   |  |
| • alteração do paladar  |  |
| • vermelhidão, secura ou comichão na pele   |  |
| • fotossensibilidade (aumento da reação à luz solar: vermelhidão e erupção cutânea que dá comichão) |  |

## **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Anexo V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Ketoconazole Esteve**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no “blister” após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer condições de armazenamento especiais.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como pode deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Ketoconazole Esteve**

- A substância ativa é cetoconazol. Cada comprimido contém 200 miligramas de cetoconazol.
- Os outros componentes são amido de milho, lactose mono-hidratada (ver secção 2), povidona, celulose microcristalina, silício coloidal e estearato de magnésio

### **Qual o aspeto de Ketoconazole Esteve e conteúdo da embalagem**

Ketoconazole Esteve está disponível em embalagens com 60 comprimidos.

Cada comprimido é esbranquiçado a creme claro, redondo, 10 mm de diâmetro, biconvexo.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Espanha

+ 34 93 446 60 00

### **Fabricante**

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

França

ou

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Polónia

**Este folheto foi revisto pela última vez em.**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.