

## **1. Nome do medicamento**

Griseofulvin Tablets BP 500 mg

## **2. Composição qualitativa e quantitativa**

Griseofulvina 500,0 mg

Excipientes: Ver secção 6.1.

## **3. Forma farmacêutica**

Comprimidos

Comprimidos circulares brancos, não revestidos, com GRISEO/500 de um lado e lisos do outro lado.

## **4. Informações clínicas**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

O tratamento de infecções fúngicas da pele, couro cabeludo, cabelo ou unhas onde a terapia tópica é considerada inadequada ou falhou.

Quando a griseofulvina é administrada por via oral para o tratamento sistêmico de infecções fúngicas, ela permite que a queratina recém-formada da pele, cabelos e unhas resista ao ataque dos fungos. À medida que a nova queratina se estende, a antiga queratina infectada é eliminada. A griseofulvina é eficaz contra os dermatófitos que causam micose (*tinea*), incluindo: *Microsporum canis* e *T. Verrucosum*.

A griseofulvina não é eficaz em infecções causadas por *Candida albicans* (monilia), *Aspergilli*, *Malassezia furfur* (*Pitiríase versicolor*) e espécies de *Nocardia*.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Posologia

#### **Adultos**

Normalmente 500 a 1000 mg por dia, mas não menos de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Uma dose única diária geralmente é satisfatória, mas doses divididas podem ser mais eficazes em pacientes que respondem mal.

#### *População pediátrica*

Geralmente 10 mg/kg (5 mg/lb) de peso corporal diariamente em doses divididas.

#### **Duração do Tratamento**

Isso depende da espessura da queratina no local da infecção. Para cabelos ou pele, é necessário um tratamento de pelo menos quatro semanas, enquanto os dedos dos pés ou as unhas podem precisar de seis a doze meses de tratamento. A terapia deve ser continuada por pelo menos duas semanas após todos os sinais de infecção terem desaparecido.

### Método de administração

Para administração oral.

As doses devem ser tomadas após as refeições, caso contrário a absorção pode ser inadequada.

## **4.3 Contra-indicações**

Porfiria ou doença hepática grave: A griseofulvina pode causar a deterioração da doença hepática e a função hepática deve ser monitorada nessas condições.

Lúpus Eritematoso Sistêmico: foi relatado que a griseofulvina exacerba a condição.

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Não há evidências da segurança da Griseofulvina na gravidez humana. A griseofulvina é teratogênica em animais e alguns relatos de casos de anormalidades fetais humanas foram observados. Portanto, a Griseofulvina não deve ser usada durante a gravidez ou em mulheres que pretendam engravidar dentro de um mês após a interrupção do tratamento.

Homens não devem ter filhos dentro de seis meses de tratamento com Griseofulvina.

Foi relatado que a administração prolongada de altas doses de griseofulvina com alimentos induz hepatomas em camundongos e tumores de tireóide em ratos, mas não em roedores. O significado clínico desses achados no homem não é conhecido. Em vista desses dados, os comprimidos de griseofulvina não devem ser usados profilaticamente.

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

- Absorção aumentada com dieta rica em gorduras.
- É mais eficaz nas infecções da pele do que das unhas.
- Pode agravar ou precipitar o quadro de lúpus eritematoso.
- Potencia o efeito do álcool.
- Diminui a eficácia dos contraceptivos orais e anticoagulantes orais.
- Alertar o doente para evitar conduzir veículos ou operar máquinas (diminui a performance).
- Evitar a gravidez durante e até um mês após o tratamento.

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

A griseofulvina pode diminuir o nível sanguíneo e, portanto, a eficácia de certos medicamentos, que são metabolizados pelo citocromo P450 3A4. Estes incluem contraceptivos orais, anticoagulantes cumarínicos e ciclosporina. O monitoramento

apropriado deve ser realizado e a dosagem deve ser ajustada conforme necessário. Precauções contraceptivas adicionais devem ser tomadas durante o tratamento com griseofulvina e por um mês após a interrupção da griseofulvina.

A absorção da griseofulvina é inibida quando o fenobarbitona é administrado concomitantemente. O nível sanguíneo e, portanto, a eficácia da griseofulvina também podem ser prejudicados como resultado da administração concomitante de substâncias como fenilbutazona e drogas sedativas e hipnóticas que induzem enzimas metabolizadoras.

Os pacientes devem ser avisados de que foi relatado um aumento dos efeitos do álcool pela griseofulvina.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e lactação**

##### Gravidez

Não há evidência de sua segurança na gravidez humana (ver contra-indicações). A griseofulvina demonstrou ser teratogênica em camundongos e ratos após administração a animais prenhes. Alguns relatos de casos sugerem que ela produz anormalidades fetais humanas.

Como a griseofulvina é capaz de induzir aneuploidia (segregação anormal de cromossomos após a divisão celular) em células de mamíferos expostas ao composto *in vitro* e *in vivo*, as mulheres devem ser avisadas de que não devem tomar o medicamento durante a gravidez ou engravidar dentro de um mês após a interrupção de tratamento.

Além disso, os homens não devem ter filhos dentro de seis meses de tratamento.

## Amamentação

Não se sabe se a griseofulvina é excretada no leite humano. A segurança em crianças de mães que estão amamentando não foi estabelecida.

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

Nos casos raros em que os indivíduos são afectados por sonolência enquanto tomam griseofulvina, eles não devem dirigir veículos ou operar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

- Diarréia, náuseas e vômitos são eventos adversos comuns.
- Dor de cabeça e desconforto gástrico às vezes ocorrem, mas geralmente desaparecem à medida que o tratamento continua. Em raras ocasiões foram relatadas reacções de urticária, erupções cutâneas e precipitação de Lúpus Eritematoso Sistêmico.
- Necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme foram relatados.
- Elevações significativas nos testes da função hepática (superiores a três vezes o limite superior do normal) foram relatadas muito raramente.
- Houve relatos de efeitos no sistema nervoso central, por exemplo, confusão, tontura, coordenação prejudicada e neuropatia periférica.
- Foi relatada leucopenia com neutropenia.
- As reacções de fotossensibilidade podem ocorrer na exposição à luz solar intensa natural ou artificial.
- A sonolência foi relatada.

### **Notificação de suspeitas de reacções adversas**

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Website do Yellow Card Scheme:

www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

## **4.9 Sobredosagem**

É improvável que o tratamento seja necessário em casos de superdosagem aguda.

## **5. Propriedades farmacológicas**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antifúngicos para uso sistêmico, código ATC: **D01BA01**

#### **Mecanismo de acção**

A griseofulvina é um antibiótico antifúngico activo *in vitro* contra dermatófitos comuns. Exerce seu efeito antifúngico ao romper o aparato do fuso de divisão celular das células fúngicas, interrompendo assim a divisão celular.

Uma manifestação morfológica proeminente da acção da griseofulvina é a produção de células multinucleadas, pois a droga inibe a mitose fúngica.

A griseofulvina causa a ruptura do fuso mitótico ao interagir com os microtúbulos polimerizados, enquanto os efeitos da droga são semelhantes aos da colchicina e dos alcalóides da vinca, seus sítios de ligação na proteína microtubular são distintos.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### **Absorção**

A absorção da griseofulvina no trato gastrointestinal é variável e incompleta. Em média, menos de 50% da dose oral é absorvida, mas alimentos gordurosos e uma redução no tamanho das partículas aumentarão a taxa e a extensão da absorção.

### Distribuição

Após a administração oral, há uma fase de absorção rápida seguida de absorção prolongada mais lenta. Os níveis plasmáticos máximos (0,5 - 1,5 microgramas após uma dose oral de 500 mg) são atingidos em 4 horas e são mantidos por 10 - 20 horas. A meia-vida plasmática terminal varia de 9,5 a 21 horas, havendo considerável variabilidade interindividual. No plasma, a griseofulvina está aproximadamente 84% ligada às proteínas plasmáticas, predominantemente a albumina.

### Eliminação

A griseofulvina absorvida é excretada na urina principalmente como 6-desmetilgriseofulvina ou seu conjugado glicuronídeo.

Há deposição selectiva de griseofulvina na queratina recém-formada de cabelos, unhas e pele, que gradualmente se desloca para a superfície desses apêndices.

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

A griseofulvina pode induzir aneuploidia e atraso meiótico em oócitos de camundongos após administração oral de altas doses, ou seja, 250mg/kg ou mais. Além disso, a griseofulvina causou aumento nas aberrações cromossômicas numéricas e estruturais em espermátócitos de camundongos em doses de 500mg/kg e acima. Aneuploidia foi observada em doses de 1500mg/kg. A griseofulvina administrada a ratos e camundongos durante a gravidez tem sido associada a fetotoxicidade e malformações fetais. Foi relatado que a administração prolongada de altas doses de griseofulvina com alimentos induz hepatomas em camundongos e tumores de tireóide em ratos, mas não em hamsters (ver contra-indicações). Os efeitos em camundongos podem ser devidos a um efeito específico da espécie no metabolismo da porfirina.

## **6. Informações farmacêuticas**

### **6.1 Lista de excipientes**

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar o LOD)

Povidona BP (K-30)

Amido de milho BP (preparação da pasta)

Metil Hidroxibenzoato BP

Propil Hidroxibenzoato BP

Lauril Sulfato de Sódio BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Talco Purificado BP

Sílica Coloidal Anidra BP

Estearato de Magnésio BP

### **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3. Prazo de validade**

36 meses

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

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças

### **6.5. Natureza e conteúdo de recipiente**

Os comprimidos de Griseofulvina 500 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixa contendo 10 blisters.

#### **6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

#### **7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado**

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

#### **Fabricado por:**

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

#### **8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado**

4492

#### **9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado**

23 de Maio de 2016

#### **10. Data da revisão do texto**