

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	KETOCONAZOL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	200 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PEAD con 30 tabletas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) SOLMED. Planta 1 y Planta 2. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-043-J02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de agosto de 2024
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Ketoconazol micronizado	200,0 mg
Lactosa monohidratada	54,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Micosis sistémicas como: blastomicosis diseminada (pulmonar cutánea), candidiasis (orofaríngea, esofágica, vaginal y mucocutánea crónica severa), coccidioomicosis (alternativa), paracoccidioomicosis, histoplasmosis (pulmonar y diseminada), cromomicosis, esporotricosis diseminada, onicomosis, neumonía o septicemia fúngica. Tratamiento oral de las infecciones dermatofíticas de la piel: tiña del cuerpo, tiña crural, tiña de las manos, tiña de los pies, tiña del pelo, tiña de las uñas, pitiriasis versicolor y micosis en las membranas mucosas causadas por *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al ketoconazol o a los azoles.

Embarazo y lactancia materna.

Porfiria.

Insuficiencia hepática.

Este medicamento contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o

problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Precauciones:**

Niño: debido a que el ketoconazol interfiere con la síntesis de los esteroides y la vitamina D, debe considerarse la relación riesgo-beneficio para su indicación principalmente en los menores de 2 años.

Adulto mayor: puede ser más sensible a sus efectos tóxicos.

Daño renal: su excreción es muy lenta y puede ser nefrotóxica o exacerbar la IRC preexistente.

Aclorhidria o hipoclorhidria: se reduce marcadamente la absorción.

Puede presentarse sensibilidad cruzada.

Antes de comenzar el tratamiento se debe considerar la relación riesgo-beneficio y no debe ser utilizado para tratar micosis superficiales.

En los tratamientos con más de 14 días se debe estudiar la función hepática, debido al riesgo de hepatitis durante este; también se debe medir las concentraciones séricas de calcio y fósforo.

Pacientes con diabetes mellitus.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Efectos indeseables:**

Frecuentes: náuseas, anorexia, vómitos, dolor abdominal y diarrea, (disminuye con la administración de dosis divididas y el consumo con alimentos), vértigo, cefalea y somnolencia.

Ocasionales: erupción cutánea, prurito, urticaria, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, impotencia, disminución de la libido, ginecomastia, oligospermia en los hombres (disminución de la síntesis de testosterona) e irregularidades menstruales y alopecia en las mujeres.

Raras: hepatotoxicidad severa, angioedema, trombocitopenia, eosinofilia, anemia, parestesia y fotofobia.

**Posología y modo de administración:**

Blastomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, (formas pulmonares o diseminadas de estas micosis):

Adulto:

Dosis: 400 mg/d durante 6 a 12 meses, puede aumentarse a 600-800 mg (incremento de la toxicidad).

Niños menores de 2 años:

No se ha establecido la dosis.

Niños mayores de 2 años:

Dosis: de 3,3 a 6,6 mg/kg/d.

Paracoccidioidomicosis mucocútanea:

Adultos:

200-400 mg/d, usualmente durante 2 meses.

Candidiasis orofaríngea, esofágica, vaginal y mucocutánea crónica: 400 mg/d en dosis única durante una semana, después que los síntomas hayan desaparecido.

Tiña capitis, corporis, cruris y pedis:

Adultos:

Dosis: 200 mg/d durante 2 a 6 semanas.

Niños mayores de 2 años:

Dosis: de 3 a 6 mg/kg/d.

Pitiriasis versicolor:

Adultos:

Dosis: 400 mg en dosis única o 200 mg/d durante 7 d.

Niños mayores de 2 años: 3 a 6 mg/kg/d.

Para la profilaxis y mantenimiento en pacientes inmunodeprimidos, 200 mg/d.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Alcohol: reacción del tipo disulfiram que se resuelve en horas.

Medicamentos hepatotóxicos (paracetamol, amiodarona, esteroides anabólicos, AINE, carbamazepina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, metildopa y otros): incrementan la incidencia de toxicidad hepática, especialmente en la administración prolongada.

Analgésicos opioides: inhibe el metabolismo del alfentanil con riesgo de depresión respiratoria prolongada.

Antiácidos: reducen la absorción del ketoconazol.

Antibióticos: las concentraciones en plasma del ketoconazol son reducidas por la rifampicina y la isoniacida, a su vez el ketoconazol reduce las concentraciones plasmáticas de la rifampicina.

Anticoagulantes: incrementa el efecto de la warfarina y el acenocumarol.

Antiepilépticos: la fenitoína reduce las concentraciones plasmáticas del ketoconazol.

Otros antifúngicos: posible antagonismo con la amfotericina B.

Antihistamínicos: inhibe el metabolismo de la terfenadina.

Astemizol: evitar su uso concomitante incluso tópico por el riesgo de arritmias. Probablemente incrementa las concentraciones plasmáticas de loratadina.

Antimuscarínicos: reducen la absorción del ketoconazol.

Antivirales: el ketoconazol inhibe el metabolismo del indinavir. El ritonavir aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Ansiolíticos e hipnóticos: incrementa las concentraciones plasmáticas del midazolam y triazolam (prolonga sus efectos sedantes).

Bloqueadores de los canales del calcio: inhibe el metabolismo de la felodipina y probablemente de otras dihidropiridinas (incrementa sus concentraciones en plasma).

Ciclosporina, tacrolimus: el ketoconazol incrementa sus concentraciones plasmáticas.

Cisaprida: el ketoconazol eleva sus concentraciones plasmáticas y su uso concomitante se asocia con arritmias.

Corticosteroides: inhibe el metabolismo de la prednisona y probablemente de otros corticosteroides.

Citostáticos: estudios in Vitro sugieren la interacción con el docetaxel.

Hipocolesterolemiantes: con la simvastatina y posiblemente con la atorvastatina, se incrementa el riesgo de miopatía.

Estrógenos y progestágenos: existen indicios de fallo anticonceptivo.

Sildenafil: el ketoconazol incrementa sus concentraciones en plasma.

Teofilina: probablemente el ketoconazol incrementa sus concentraciones plasmáticas.

Antiulcerosos (los antihistamínicos H<sub>2</sub>, los inhibidores de la bomba de protones y el sucralfato): reducen su absorción, el ketoconazol debe suministrarse al menos con 2 h de diferencia de estos fármacos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo:**

No debe usarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio potencial para la madre supere el posible riesgo para el feto.

**Lactancia Materna:**

Ketoconazol se excreta en la leche, por lo que las mujeres sometidas al tratamiento no deberán hacer uso de la lactancia natural.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

Medidas generales.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J02AB02

Grupo farmacoterapéutico: J: Antiinfecciosos para uso sistémico; J02: Antimicóticos para uso sistémico; J02A: Antimicóticos para uso sistémico; J02AB: Derivados imidazólicos

Mecanismo de acción: Es un antifúngico derivado imidazólico activo frente a varias especies de hongo que producen micosis superficiales y sistémicas, pero en muchas de ellas su actividad por vía oral es inferior a la de anfotericina B, por lo que queda como fármaco de segunda elección. Está especialmente indicado en las micosis de las mucosas y piel causadas por *Cándida*. En las micosis superficiales se puede utilizar la vía tópica, mientras que la oral quedará solo para las micosis resistentes a otros tratamientos, incluido el de griseofulvina. El ketoconazol tiene acción fungistática, sin embargo, se ha demostrado que también tiene acción fungicida en dependencia de la concentración; inhibe la síntesis de ergosterol o de otros esteroides afectando la membrana de la pared del hongo, alterando su permeabilidad, lo cual puede dar lugar a la pérdida de elementos intracelulares esenciales; también inhibe la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos por el hongo; además, inhibe la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa dando por resultado un aumento en las concentraciones tóxicas intracelulares de peróxido de hidrógeno, las que contribuyen a deteriorar los organelos, subcelulares y a la necrosis celular. Sobre *Cándida albicans* inhibe la transformación de los blastosporos a la forma micelial invasiva. Además, suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis suprarrenal de andrógenos, debido probablemente a su interacción con el sistema de citocromos P-450, y desplaza a los glucocorticoides de sus receptores en los tejidos.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción:** El Ketoconazol es débilmente dibásico. Requiere la presencia de un medio ácido para su disolución y absorción. Es rápidamente absorbido en pacientes normales después de su administración oral.

**Distribución:** Se distribuye ampliamente en humanos basado en modelos animales apareciendo en el líquido de las articulaciones inflamadas, saliva, bilis, orina, grasa, cerumen, heces, tendones, piel y tejidos blandos. Atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica y solamente cantidades insignificantes alcanzan el líquido cefalorraquídeo donde concentraciones mayores de 1 µg/ mL son raras. El ketoconazol también atraviesa la barrera placentaria. **Metabolismo:** Tiene lugar en el hígado donde primeramente se metaboliza por oxidación y degradación de los anillos de imidazol y piperazina, ortodesalquilación oxidativa e hidroxilación aromática a varios metabolitos inactivos.

**Excreción:** La vía principal es por la bilis. Aproximadamente un 13 % lo hace por el riñón y de esta cantidad el 2 y el 4 % aparece en la orina de forma inalterable. También se excreta por la leche.

Vida media plasmática:

Fase alfa- 1,4 a 3,3 horas durante las primeras 10 horas.

Fase beta- 8 horas después. Tiempo para la máxima concentración sérica 1 a 4 horas.

Máxima concentración sérica: Aproximadamente 3,5 µg /mL seguidos a una simple dosis de 200 mg administrada con una comida. Se han reportado concentraciones de más de 50 µg/mL.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de agosto de 2024.