

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	KETOCONAZOL
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) "REINALDO GUTIÉRREZ", PLANTA "REYVAL", LA HABANA, CUBA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-002-J02
Fecha de Inscripción:	14 de enero de 2016.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Ketoconazol	200,0 mg
Lactosa monohidratada	54 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Micosis sistémicas como: blastomycosis diseminada (pulmonar cutánea), candidiasis (orofaríngea, esofágica, vaginal y mucocutánea crónica severa), coccidioidomicosis (alternativa), paracoccidioidomicosis, histoplasmosis (pulmonar y diseminada), cromomicosis, esporotricosis diseminada, onicomycosis, 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.

Precauciones:

Embarazo. Lactancia materna: evitar, se excreta en la leche materna.

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.

Usar con precaución en pacientes diabéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Administrar con alimentos para favorecer la absorción.

Evitar las bebidas alcohólicas porque pueden incrementar la hepatotoxicidad.

No tomarlo simultáneamente con antiácidos ni ningún otro fármaco sin consultar con el médico.

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:

Blastomycosis, 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 mucocutánea:

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 opiodes: 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 H₂, 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:

Contraindicado en Embarazo y lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Medidas generales

Propiedades farmacodinámicas:

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 *Candida*. En la micosis superficiales se puede utilizar la vía tópica, mientras que la oral quedará solo para la 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 *Candida 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 cefaloraquídeo 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. 14 de enero de 2016.