

## **FOLLETO PARA INFORMACION AL PROFESIONAL**

### **1.-NOMBRE DEL PRODUCTO**

**FUNGAREST Comprimidos 200 mg**

### **2.-COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 200 mg de ketoconazol.

Para excipientes, ver 6.1

### **3.-FORMA FARMACEUTICA**

Comprimidos blancos, circulares, planos, de bordes biselados, bisectados, con la inscripción "JANSSEN" en un lado y "K/200" en el otro lado.

### **4.- DATOS CLINICOS**

#### **4.1.-Indicaciones Terapéuticas**

- Infecciones de la piel, cabello y mucosa inducidas por dermatofitos y/o levaduras (dermatofitosis, candidiasis, pityriasis versicolor, foliculitis por pityrosporum, candidiasis mucocutánea crónica), teniendo en cuenta que gran parte de estas infecciones no pueden ser tratadas tópicamente debido al lugar o extensión de la lesión o afección profunda de la piel, o si no hay respuesta a la terapia local.
- Candidiasis vaginal crónica o recurrente, si no ha habido respuesta a la terapia local.
- Infecciones sistémicas por hongos, tales como paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis sistémica.

Ketoconazol no penetra bien en el SNC, por lo tanto, la meningitis fúngica no debe ser tratada con ketoconazol por vía oral.

#### **4.2 Posología-y Modo de Administración**

**FUNGAREST** debe ser administrado con las comidas para una máxima absorción:

- Infecciones de la piel, cabello y mucosa inducidas por dermatófitos y/o levaduras, e infecciones sistémicas, que no puedan ser tratadas en forma tópica debido a la ubicación o la extensión de la lesión o infección profunda de la piel

#### **Adultos**

Un comprimido (= 200 mg) una vez al día con una comida. De no obtenerse una respuesta adecuada con esta dosis, la dosis debería ser aumentada a dos comprimidos (= 400 mg) una vez al día.

- Candidiasis vaginal: Dos comprimidos (= 400 mg) una vez al día con una comida.

*Duración habitual del tratamiento:*

- Candidiasis vaginal: 5 días consecutivos;
- Micosis cutánea producida por dermatofitos: aproximadamente 4 semanas;
- Pityriasis versicolor: 10 días;
- Micosis cutáneas y orales producidas por Candida: 2 - 3 semanas;
- Infecciones capilares: 1 - 2 meses;
- Paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis: la duración óptima de la terapia es de 3 - 6 meses.

En general este esquema de dosificación debe continuarse sin interrupción hasta que los parámetros clínicos o pruebas de laboratorio indiquen que se resolvió la micosis. Un período inadecuado de tratamiento puede llevar a la recurrencia de la infección activa. Sin embargo, se deberá detener el tratamiento de inmediato y se deberán realizar pruebas de la función hepática cuando aparezcan signos y síntomas que sugieren hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, ictericia, dolor abdominal u orina oscura.

Poblaciones especiales: Daño hepático (ver 4.3 Contraindicaciones)

### **4.3 Contraindicaciones**

**FUNGAREST comprimidos** está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes con conocida hipersensibilidad a ketoconazol o algunos de sus excipientes.
- Pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica.
- La coadministración con **FUNGAREST comprimidos** con substratos de la CYP3A4, como terfenadina, astemizol, bepridil, halofantrina, disopiramida, mizolastina, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadilo), quinidina, pimozida o sertindol está contraindicada, ya que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, puede ocasionar la prolongación del QTc y dar lugar a raros casos de torsades de pointes.
- La coadministración con domperidona esta contraindicada ya que dicha combinación puede conducir a prolongación del QT.
- La coadministración con triazolam y midazolam oral.
- La coadministración con inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa que se metabolizan por vía de la CYP3A4, tales como simvastatina y lovastatina.
- La coadministración de alcaloides del ergot tales como la dihidroergotamina, ergometrina, (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina)
- La coadministración de nisoldipina
- La coadministración de eplerenona
- Alcoholismo activo o en remisión
- La coadministración de irinotecan

- La coadministración de everolimus

Ver también 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

Debido al riesgo de hepatotoxicidad severa, **FUNGAREST** comprimidos sólo debe usarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los riesgos potenciales, tomando en consideración la disponibilidad de otra terapia antifúngica efectiva.

Se deberán realizar pruebas de la función hepática previas al tratamiento para descartar enfermedad hepática aguda o crónica a intervalos frecuentes y regulares durante el tratamiento, y ante los primeros signos de posible hepatotoxicidad.

##### Toxicidad Hepática:

Muy raros casos de toxicidad hepática seria, incluyendo casos fatales o que requirieron trasplante hepático se han presentado con el uso oral de ketoconazol (ver 4.8 Efectos adversos). Algunos pacientes no han tenido factores de riesgo obvios de enfermedad hepática. Han sido reportados casos que han ocurrido dentro del primer mes de tratamiento, incluyendo algunos dentro de la primera semana.

La dosis acumulativa del tratamiento es un factor de riesgo para hepatotoxicidad severa.

La monitorización de la función hepática debe ser considerada en todos los pacientes que reciben tratamiento con **FUNGAREST comprimidos** (ver Monitoreo de la función hepática).

Los pacientes deben ser instruidos de reportar prontamente a sus médicos los signos y síntomas que sugieren hepatitis como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, ictericia, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente y se debe efectuar una evaluación de la función hepática.

Se debe realizar una evaluación riesgo - beneficio antes de administrar ketoconazol en aquellos casos de enfermedades que no presentan riesgo vital y que requieran tratamientos prolongados.

##### Monitoreo de la función hepática:

El monitoreo de la función hepática debe ser considerado en todos los pacientes en tratamiento con **FUNGAREST comprimidos**. Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes del tratamiento para descartar enfermedad hepática aguda o crónica (ver

4.3 Contraindicaciones) a intervalos frecuentes durante el tratamiento y a los primeros signos o síntomas de posible toxicidad hepática. Cuando los análisis de función del hígado indican daño hepático, el tratamiento debe ser detenido inmediatamente.

En pacientes con enzimas hepáticas elevadas, o que han experimentado toxicidad hepática a otras drogas, el tratamiento no debe ser iniciado a menos que los beneficios esperados superen el riesgo de daño hepático. En tales casos es necesario un estrecho monitoreo de las enzimas hepáticas.

#### Monitoreo de la función adrenal:

En voluntarios con dosis diarias de 400 mg o más, ketoconazol ha demostrado reducir el cortisol en respuesta a la estimulación con ACTH. Por lo tanto, la función adrenal debe ser monitoreada en pacientes con insuficiencia adrenal o con función adrenal mínima, en pacientes bajo tratamientos prolongados de estrés (cirugía mayor, terapia intensiva, etc.) y en pacientes bajo tratamientos prolongados que presenten signos y síntomas que sugieran insuficiencia adrenal.

#### Uso Pediátrico:

El uso de **FUNGAREST comprimidos** en niños con menos de 15 kg. de peso está escasamente documentado. Por lo tanto, no se recomienda administrar **FUNGAREST comprimidos** en niños pequeños.

#### Disminución de la secreción ácida gástrica:

Cuando la acidez gástrica está disminuída, la absorción gástrica se ve dificultada. En pacientes que están recibiendo en forma concomitante medicamentos que neutralizan la acidez (por ej. hidróxido de aluminio), éstos debieran ser administrados por lo menos 2 horas después de la administración de **FUNGAREST comprimidos**. En pacientes con aclorhidria, como algunos pacientes con SIDA y pacientes tratados con supresores de la secreción ácida (como antagonistas H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones), se aconseja administrar **FUNGAREST comprimidos** con una bebida cola.

#### Potencial de interacción con otras drogas

**FUNGAREST** posee un potencial importante de interacción con drogas (ver 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **1. Drogas que afectan la absorción de ketoconazol**

Drogas que reducen la acidez gástrica deterioran la absorción de ketoconazol (ver 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

#### **2- Drogas que afectan el metabolismo de ketoconazol:**

El ketoconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4.

Drogas inductoras de enzimas tales como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazid, nevirapino y fenitoína reducen significativamente la biodisponibilidad de ketoconazol. No se recomienda la combinación de ketoconazol con inductores enzimáticos potentes.

Ritonavir aumenta la biodisponibilidad de ketoconazol, por lo que si se administran en forma concomitante, se debiera considerar una reducción de la dosis de ketoconazol.

### **3- Efectos de ketoconazol sobre el metabolismo de otras drogas:**

Ketoconazol puede inhibir el metabolismo de drogas metabolizadas por ciertas enzimas hepáticas P450, especialmente de la familia CYP 3A. Esto puede resultar en un aumento y/o prolongación de sus efectos, incluyendo efectos adversos.

Ejemplos incluyen:

*Drogas que están contraindicadas durante el tratamiento con ketoconazol (ver 4.3 Contraindicaciones):*

- La coadministración de **FUNGAREST comprimidos** con sustratos de la CYP3A4 como terfenadina, astemizol, bepridil, halofantrina, disopiramida, mizolastina, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadilo), quinidina, pimozida o sertindol está contraindicada, ya que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, puede ocasionar la prolongación del QT y dar lugar a raros casos de torsades de pointes.
- La coadministración con domperidona esta contraindicada ya que dicha combinación puede conducir a prolongación del QT.
- La coadministración con triazolam y midazolam
- La coadministración con inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa que se metabolizan por vía de la CYP3A4, tales como simvastatina y lovastatina.
- La coadministración de alcaloides del ergot tales como la dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina)
- La coadministración de nisoldipina
- La coadministración de eplerenona
- La coadministración de irinotecan
- La coadministración de everolimus

*Drogas que deben ser utilizadas con precaución, cuyos niveles plasmáticos, efectos o efectos secundarios deberían ser monitoreados si se administran concomitantemente con ketoconazol, y su dosis debería ser reducida si es necesario. Esto debe ser considerado cuando se prescribe medicación concomitante.*

Ejemplos incluyen:

- Anticoagulantes orales;
- Inhibidores de las proteasas del HIV tales como indinavir, saquinavir;

- Ciertos agentes antineoplásicos tales como vincaalcaloides, busulfan, docetaxel; erlotinib e imatinib.
- Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4 tales como dihidropiridinas y probablemente verapamilo;
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (conocida también como sirolimus);
- Ciertos inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa que se metabolizan por vía de la CYP3A4, como atorvastatina.
- Algunos glucocorticoides tales como budesonida, fluticasona, dexametasona y metilprednisolona;
- Digoxina (vía inhibición de la glucoproteína P)
- Otros: Carbamazepina, buspirona, alfentanilo, sildenafil, alprazolam, midazolam IV, brotizolam, rifabutina, trimetrexato, cilostazol, ebastina, eletriptan, fentanilo, reboxetina, repaglinida, tolterodina, quetiapina, solifenacina.

Se han reportado casos excepcionales de reacción tipo disulfiram al alcohol, caracterizados por enrojecimiento, rash cutáneo, edema periférico, náuseas y cefalea. Todos los síntomas se disipan dentro de unas pocas horas.

#### **4.6 Embarazo y lactancia:**

##### **Embarazo:**

Existe limitada información respecto al uso de **FUNGAREST comprimidos** durante el embarazo. Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva (ver 5.3 Información de seguridad preclínica). Por lo tanto, **FUNGAREST comprimidos** no debe ser administrado durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.

##### **Lactancia:**

Dado que ketoconazol se excreta por la leche, aquellas madres que se encuentren bajo tratamiento no deberían amamantar.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:**

No se han observado efectos.

#### **4.8 Efectos adversos**

##### **Ensayos clínicos**

En un estudio abierto, multicéntrico, multinacional en pacientes con varias micosis superficiales y profundas, los eventos adversos durante el tratamiento con ketoconazol se evaluaron en 1361 casos, 149 (11%) informaron eventos adversos. Se resumieron los eventos adversos sin considerar la evaluación de causalidad del investigador. Los eventos adversos informados con mayor

frecuencia fueron de origen gastrointestinal, es decir náuseas y vómitos. En la Tabla 1 se presentan los eventos adversos que fueron informados con una incidencia de  $\geq 0.5\%$ .

**Tabla 1: Experiencias Adversas Con una Incidencia  $\geq 0.5\%$  Durante el Tratamiento con Ketoconazol en 1361 Casos Con Varias Micosis Superficiales y Profundas**

Clase de Sistema Orgánico Término Preferencial AE	Micosis Superficial	Micosis Profunda	Total
	% (N=1.026)	% (N=335)	% (N=1361)
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	0,7	0,9	0,7
Mareos	0,5	1,2	0,7
Somnolencia	0,5	1,2	0,7
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>			
Náuseas/vómitos	1,8	6,9	3,0
Dolor abdominal	1,2	1,2	1,2
Diarrea	0,7	0,6	0,7
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Prurito	0,8	3,3	1,4
Rash	0,6	0,6	0,6

### Experiencia Posterior a la Comercialización

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas a la droga a partir de informes espontáneos durante la experiencia mundial posterior a la comercialización con **FUNGAREST comprimidos** que cumplen con los criterios de umbral. Las reacciones adversas a la droga se clasifican por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común:  $\geq 1/10$
- Común:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$
- Poco común:  $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$
- Raro:  $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$
- Muy raro:  $< 1/10,000$ , incluyendo informes aislados

Las frecuencias provistas a continuación reflejan las tasas de información para reacciones adversas a la droga a partir de informes espontáneos, y no representan estimados más precisos que se pueden obtener en ensayos clínicos o en estudios epidemiológicos.

**Tabla 2. Informes posteriores a la comercialización de reacciones adversas a la droga**

---

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy raros	trombocitopenia;
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Muy raros	Condiciones alérgicas que incluyen shock anafiláctico y reacciones anafilácticas y anafilactoides y edema angioneurótico.
<b>Trastornos endócrinos</b>	
Muy raros	Insuficiencia adrenocortical
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy raros	Aumento de presión intracraneana reversible (por ejemplo. papiledema, protrusión de las fontanelas en lactantes), mareos, dolor de cabeza, parestesia
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy raros	fotofobia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy raros	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy raros	Hepatotoxicidad severa, incluyendo ictericia, hepatitis, necrosis hepática confirmada por biopsia, cirrosis, insuficiencia hepática incluyendo casos que resultan en trasplante o la muerte (ver 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para su uso), prueba de función hepática anormal
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	
Muy raros	urticaria, prurito, rash, alopecia, fotosensibilidad
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de mamas</b>	
Muy raros	Disfunción eréctil, ginecomastia, trastornos menstruales; con dosis superiores a las dosis terapéuticas recomendadas de 200 o 400mg diarios azoospermia,

---

## 4.9 Sobredosis

No existe un antídoto conocido para ketoconazol.

En caso de sobredosis accidental se debería emplear medidas de soporte general. Dentro de la primera hora de ingestión puede practicarse lavado gástrico. Puede administrarse carbón activado si se considera apropiado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### 5.1. Propiedades Farmacodinámicas:

**Clasificación Farmacoterapéutica:** Antimicótico para uso sistémico, derivado del imidazol.

Código ATC: J02A B02

Ketoconazol es un derivado sintético de imidazol dioxolano con acción fungicida y/o fungistática contra dermatofitos, levaduras (*Candida*, *Pityrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), hongos dimórficos y eumicetos. Menos sensibles son *Aspergillus sp*, *Sporothrix schenckii*, algunos *Dematiaceae*, *Mucor sp* y otros ficomicetos, con excepción de Entomophthorales.

Ketoconazol inhibe en el hongo la síntesis de ergosterol y cambia la composición de otros componentes lipídicos de la membrana.

Datos de algunos estudios clínicos farmacocinéticos/farmacodinámicos y estudios de interacción de drogas sugieren que dosis orales de ketoconazol de 200 mg, dos veces al día, durante 3 a 7 días pueden ocasionar un pequeño aumento del intervalo QTc: un aumento máximo promedio de alrededor de 6 a 12 milisegundos fue observado a los niveles plasmáticos peak de ketoconazol, aproximadamente 1 a 4 horas después de la administración de ketoconazol. Esta pequeña prolongación del intervalo QTc, sin embargo, no es considerada clínicamente relevante.

A dosis terapéuticas de 200 mg, una vez al día, puede observarse una disminución transitoria de los niveles plasmáticos de testosterona. Los niveles de testosterona se normalizan dentro de las 24 hrs. después de la administración de ketoconazol. Durante el tratamiento a largo plazo con este nivel de dosis, los niveles de testosterona son usualmente no significativamente diferentes de los controles.

En voluntarios con dosis diarias de 400 mg y superiores, se observó que el ketoconazol reduce la respuesta de cortisol a la estimulación de ACTH (ver 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso).

## **5.2. Propiedades Farmacocinéticas:**

### Absorción:

Ketoconazol es un agente dibásico débil y por lo tanto requiere acidez para su disolución y absorción.

Niveles plasmáticos estables promedio de aproximadamente 3,5 µg/mL son alcanzados dentro de 1 a 2 horas después de una administración oral de una dosis única de 200 mg administrada durante una comida. La eliminación plasmática subsecuente es bifásica con una vida media de 2 horas durante las primeras 10 horas y 8 horas de ahí en adelante.

### Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas in vitro, principalmente a la fracción albúmina, es de aproximadamente el 99%. Ketoconazol es ampliamente distribuida en los tejidos. Sin embargo, sólo una porción despreciable del ketoconazol alcanza el líquido cefalorraquídeo.

### Metabolismo:

Después de la absorción en el tracto gastrointestinal, ketoconazol se convierte en varios metabolitos inactivos.

Los principales pasos metabólicos identificados son oxidación y degradación de los anillos imidazólico y piperazínico por enzimas hepáticas microsomales, dealquilación oxidativa e hidroxilación aromática

No se ha demostrado que el ketoconazol induzca su propio metabolismo.

### Eliminación

La eliminación desde el plasma es bifásica con una vida media de 2 horas durante las primeras 10 horas y 8 horas de ahí en adelante.

Aproximadamente un 13% de la dosis se excreta por la orina, de la cual 2 a 4% es droga inalterada. La principal vía de eliminación es a través de la bilis hacia el tracto gastrointestinal.

### Condiciones en poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática o renal no difirió en forma significativa la farmacocinética del ketoconazol cuando se lo comparó con la de sujetos sanos. Ver 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso.

## **5.3 Información de seguridad preclínica**

Ketoconazol ha sido evaluado a través de una batería estándar de estudios de seguridad no clínicos.

Se han observado efectos hepatotóxicos en estudios en perros de dosis repetidas a 12 meses. Cambios patológicos leves en riñones, glándulas adrenales y ovarios fueron observados en un estudio a 18 meses de dosis repetidas en ratas. Adicionalmente, las ratas

hembra mostraron un aumento en la fragilidad ósea. El Nivel de Efectos Adversos No Observados (NOAEL) en ambos estudios fue de 10 mg/kg/día.

En estudios reproductivos, a dosis de toxicidad materna muy altas (80 mg/kg/día y superiores), ketoconazol alteró la fertilidad de las ratas hembras y produjo efectos embriotóxicos y teratogénicos (oligodactilia y sindactilia), en los fetos. A dosis de 40 mg/kg/día en ratas y conejos, ketoconazol careció de efectos embriotóxicos, teratogénicos y sobre la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratones a ningún nivel de dosis evaluadas hasta 160 mg/kg.

Ketoconazol no es carcinogénico ni genotóxico.

Estudios electrofisiológicos han demostrado que ketoconazol inhibe el componente de la activación rápida de la corriente de potasio retardada rectificadora cardíaca, prolonga la duración del potencial de acción y puede prolongar el intervalo QT.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de Excipientes**

Almidón de maíz, lactosa, polividona, celulosa microcristalina, sílice anhidra coloidal y estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

Se desconocen.

### **6.3. Vida Útil**

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

### **6.4. Precauciones Especiales de Almacenamiento**

Almacenar entre 15°C - 30°C en un lugar seco  
Mantener fuera del alcance de los niños.

## **7. FECHA DE REVISION DEL TEXTO**

6 de Marzo de 2008

**Fecha de aprobación ISP: 11 de Junio de 2009**