

FICHA TECNICA

FUNGAREST® comprimidos (Ketoconazol, D.C.I.)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FUNGAREST® comprimidos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de ketoconazol.

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos blancos, circulares, planos con cantos biselados, ranurados por el centro con la inscripción "JANSSEN" en una cara y "K/200" en el reverso.

4. DATOS CLINICOS

4.1 .Indicaciones terapéuticas

- Infecciones de la piel, pelo y uñas, inducidas por dermatofitos y/o levaduras (dermatofitosis, onicomycosis, Candida perionyxis, pityriasis versicolor, pityriasis capitis, Pityrosporum folliculitis, candidiasis mucocutáneas crónicas), siempre que estas infecciones no puedan ser tratadas localmente por la extensión o lugar de las lesiones, la profundidad de la afectación de la piel o por no haber respondido a los tratamientos antifúngicos locales.
- Infecciones del tracto gastrointestinal producidas por levaduras.
- Candidiasis vaginal recurrente, en los casos crónicos, cuando no responden al tratamiento local.
- Infecciones micóticas sistémicas, como candidiasis sistémica, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis.
- Tratamiento profiláctico de pacientes inmunocomprometidos (por herencia, por enfermedad o por fármacos), con mayor riesgo frente a las infecciones por hongos.

Ketoconazol no se difunde de forma adecuada en el SNC. Por tanto las meningitis de origen fúngico no deben ser tratadas con Ketoconazol por vía oral.

4.2 .Posología y forma de administración

FUNGAREST comprimidos deberá administrarse durante las comidas para lograr su máxima absorción.

Tratamiento curativo

Adultos:

- Infecciones de piel, gastrointestinales y sistémicas:

1 comprimido (200 mg) una vez al día, durante el transcurso de una comida. Si no se obtuviese la respuesta adecuada, la dosis deberá incrementarse a 2 comprimidos (400 mg) una vez al día.

- Candidiasis vaginal: 2 comprimidos (400 mg) una vez al día durante el transcurso de alguna de las comidas.

Niños:

- Entre 15 y 30 kg: 100 mg (1/2 comprimido), una vez al día junto con una comida.
- Más de 30 kg: La misma dosis que para los adultos.

Tratamiento profiláctico de pacientes inmunocomprometidos:

Adultos: 2 comprimidos (400 mg) al día.

Niños peso > 15 Kg: medio comprimido a un comprimido (4 - 8 mg/kg) una vez al día junto con una comida.

La duración usual del tratamiento es:

- Candidiasis vaginal: 5 días consecutivos.
- Micosis cutáneas inducidas por dermatofitos: aproximadamente 4 semanas.
- Pityriasis versicolor: 10 días.
- Micosis cutáneas y orales inducidas por Candida: 2 -3 semanas.
- Infecciones del cuero cabelludo: 1 - 2 meses.
- Infecciones de las uñas: 6 - 12 meses, dependiendo de la velocidad del crecimiento de la uña; se deberá esperar hasta que la uña afectada haya crecido por completo.
- Candidiasis sistémicas: 1 - 2 meses.
- Paracoccidiomicosis, histoplasmosis, coccidioomicosis: la duración óptima de la terapia es de 3 - 6 meses.

En general, este esquema debe continuar sin interrupción, hasta al menos 1 semana después de que todos los síntomas hayan desaparecido, y hasta que los cultivos den resultados negativos.

4.3. Contraindicaciones

FUNGAREST comprimidos está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a Ketoconazol o a alguno de sus excipientes.
- Pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica.
- No se prescribirá FUNGAREST comprimidos a pacientes embarazadas a no ser que sea estrictamente necesario y los beneficios justifiquen el posible riesgo para el feto.
- Durante la lactancia materna.
- Está contraindicada la co-administración de FUNGAREST comprimidos con sustratos del CYP3A4 como terfenadina o sertindol, astemizol, bepridil, disopiramida, halofantrina,

- La co-administración con domperidona está contraindicada ya que la combinación puede dar lugar a una prolongación del QT.
- Co-administración con triazolam y midazolam oral.
- Co-administración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4 tales como simvastatina y lovastatina.
- Co-administración de alcaloides del cornezuelo como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina)
- Co-administración de nisoldipino
- Co-administración de eplerenona
- Co-administración de irinotecan
- Co-administración de everolimus

Ver también 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

4.4 .Advertencias y precauciones especiales de empleo

A causa del riesgo de hepatotoxicidad grave sólo se debe usar FUNGAREST comprimidos cuando los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la disponibilidad de otro tratamiento antifúngico eficaz.

Con anterioridad al inicio del tratamiento, se debe evaluar la función hepática para descartar enfermedad hepática aguda o crónica y monitorizar al principio y durante el tratamiento, en intervalos frecuentes y regulares, signos o síntomas de posible hepatotoxicidad.

Toxicidad hepática

Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo casos con un desenlace mortal o que hayan requerido un trasplante de hígado (ver 4.8 Reacciones adversas). Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana.

La dosis acumulada del tratamiento es un factor de riesgo para hepatotoxicidad grave.

En todos los pacientes que reciban FUNGAREST comprimidos se monitorizará la función hepática (ver Monitorización de la función hepática).

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen inmediatamente a su médico la aparición de signos y síntomas indicativos de hepatitis tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, ictericia, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento deberá ser interrumpido inmediatamente y se realizará un análisis de la función hepática.

Monitorización de la función hepática

Se monitorizará la función hepática en todos los pacientes que reciben tratamiento con FUNGAREST comprimidos. Se hará evaluación de la función hepática antes del tratamiento para descartar la presencia de enfermedad hepática aguda o crónica (ver 4.3 Contraindicaciones), y seguimiento en intervalos frecuentes y regulares durante el tratamiento y

en los primeros signos o síntomas de posible toxicidad hepática. El tratamiento se debe parar inmediatamente cuando las pruebas de la función hepática indican daño hepático.

En pacientes con las enzimas hepáticas elevadas o que han experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos, el tratamiento no se debe comenzar, a no ser que el beneficio esperado supere el riesgo del daño hepático. En estos casos, es necesario la monitorización de las enzimas hepáticas.

Monitorización de la función adrenal

En voluntarios que recibieron dosis diarias de 400 mg y más, ketoconazol redujo la respuesta del cortisol a la estimulación de la ACTH. Por lo tanto, la función adrenal deberá ser vigilada en pacientes con insuficiencia adrenal, o con función adrenal en el límite, en pacientes sometidos a stress prolongados (cirugía mayor, cuidados intensivos, etc.) y en pacientes con terapia prolongada que dejen entrever signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal.

Uso en niños

Es muy limitada la utilización documentada de FUNGAREST comprimidos en niños con un peso inferior de 15 kg. Por lo tanto, no se recomienda administrar FUNGAREST comprimidos a niños pequeños (peso inferior a 15 Kg).

Disminución de la acidez gástrica

La absorción se altera cuando la acidez gástrica está reducida. En pacientes que reciben simultáneamente fármacos que neutralizan la acidez (por ejemplo: hidróxido de aluminio) éstos deberían de ser administrados por lo menos dos horas después de haber tomado FUNGAREST comprimidos. En pacientes con aclorhidria, tales como ciertos pacientes con SIDA, y en pacientes en tratamiento con supresores de la secreción ácida (por ejemplo: antagonistas-H₂, inhibidores de la bomba de protones), es recomendable administrar FUNGAREST comprimidos junto con una bebida de cola.

Potencial de interacción con fármacos

FUNGAREST comprimidos tiene un potencial clínicamente importante de interactuar con otros fármacos (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

1. Fármacos que afectan a la absorción del ketoconazol

Los fármacos que reducen la acidez gástrica reducen la absorción de ketoconazol (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

2. Fármacos que afectan al metabolismo de ketoconazol

El ketoconazol se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4.

Fármacos inductores enzimáticos tales como rifampicina, rifabutina, carbamacepina, isoniazina, nevirapina 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 tanto, cuando se administren concomitantemente, se debe de considerar la reducción de la dosis de ketoconazol.

3. Efectos del ketoconazol sobre el metabolismo de otros fármacos

Ketoconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por ciertos enzimas P450 hepáticos, especialmente los de la familia CYP 3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos incluidos los efectos adversos.

Ejemplos que se incluyen:

Fármacos que están contraindicados durante el tratamiento con FUNGAREST comprimidos (ver 4.3 Contraindicaciones):

- Está contraindicada la co-administración de FUNGAREST comprimidos con sustratos del CYP3A4 como terfenadina o sertindol, astemizol, bepridil, mizolastina, cisaprida, disopiramida, dofetilida, halofantrina, levacetilmetadol (levometadil), quinidina y pimozida ya que el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden dar lugar a una prolongación del QT y, en raras ocasiones, *torsades de pointes*.
- La co-administración con domperidona está contraindicada ya que la combinación puede dar lugar a una prolongación del QT.
- La co-administración con triazolam y midazolam oral.
- Co-administración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4 tales como simvastatina y lovastatina.
- Co-administración de alcaloides del cornezuelo como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina)
- Co-administración de nisoldipino
- Co-administración de eplerenona
- Co-administración de irinotecan
- Co-administración de everolimus

Fármacos que deben ser utilizados con precaución, cuyos niveles plasmáticos, efectos o efectos adversos deben ser monitorizados cuando se coadministran con ketoconazol oral. Si se coadministran con ketoconazol, su dosis, si es necesario debería reducirse. Ésto se debe tener en cuenta al prescribir medicación concomitante.

Ejemplos que se incluyen:

- Anticoagulantes orales;
- Inhibidores de la proteasa HIV tales como indinavir y saquinavir;
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como alcaloides de la vinca, busulfan, docetaxel, erlotinib e imatinib;
- Bloqueantes del canal del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y probablemente verapamilo;
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus y rapamicina (también conocido como sirolimus);
- Ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4 tales como atorvastatina;
- Ciertos glucocorticoides como budesonida, fluticasona, dexametasona y metilprednisolona;
- Digoxina (vía inhibición de P-glicoproteína)

- Otros: carbamacepina, buspirona, alfentanilo, sildenafilo, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutina, trimetrexato, ebastina, reboxetina, quetiapina, cilostazol, elepriptán, fentanilo, repaglinida, solifenacina, tolterodina.

Se han comunicado casos excepcionales de reacciones tipo disulfiram con el alcohol, caracterizadas por sofocos, erupción cutánea, edema periférico, náuseas y dolor de cabeza, por lo tanto se evitará el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. Todos los síntomas desaparecen al cabo de pocas horas.

4.6.-Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de FUNGAREST comprimidos en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo tanto, FUNGAREST comprimidos no debe usarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio potencial para la madre supere el posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

4.7.-Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se han observado.

4.8.-Reacciones adversas

La seguridad de FUNGAREST comprimidos fue evaluada en 4.735 sujetos, que participaron en 92 ensayos clínicos donde FUNGAREST comprimidos fue administrado para tratar infecciones fúngicas o a voluntarios sanos.

En base a los datos de seguridad obtenidos de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 1\%$ de incidencia) fueron: náuseas, (2,5 %), cefalea (2,4 %), diarrea (1,8 %), dolor abdominal (1,2 %) y función hepática alterada (1,2 %)

Incluyendo las reacciones adversas anteriormente mencionadas, en la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que se han notificado con el uso de FUNGAREST comprimidos tanto en los ensayos clínicos como durante la experiencia post-comercialización. Las categorías de frecuencia se definen usando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles de los ensayos clínicos).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones Adversas al Fármaco
	Categoría de frecuencia

	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoide	Afecciones alérgicas incluyendo: shock anafiláctico, reacciones anafilácticas, edema angioneurótico
Trastornos endocrinos		Ginecomastia		Insuficiencia adrenocortical
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia, Hiperlipidemia, Aumento del apetito	Intolerancia al alcohol	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, Somnolencia	Parestesia	Incremento reversible de la presión intracraneal (p.ej. papiledema, protuberancia de la fontanela en niños)
Trastornos psiquiátricos		Nerviosismo	Insomnio	
Trastornos oculares			Fotofobia	
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Diarrea, Náuseas	Dolor abdominal superior, Estreñimiento, Boca seca, Disgeusia, Dispepsia, Flatulencia, Vómitos	Pigmentación de la lengua	
Trastornos hepatobiliares	Función hepática alterada		Hepatitis, Ictericia	Hepatotoxicidad grave, incluyendo hepatitis colestática, necrosis hepática confirmada con biopsia, cirrosis, fallo hepático incluyendo casos que resultan en trasplante o muerte

				(ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, Exantema, Urticaria	Alopecia, Dermatitis, Eritema, Eritema multiforme, Xerodermia	Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		Artralgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastorno menstrual		Disfunción eréctil, azoospermia con dosis más altas que la dosis terapéutica recomendada de 200 ó 400 mg diarios.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, Escalofríos, Fatiga, Malestar general, Pirexia	Sofoco, Edema periférico	
Exploraciones complementarias			Disminución en el recuento plaquetario	

La dosis recomendada de 200 mg, una vez al día, se ha asociado al descenso transitorio de los niveles plasmáticos de testosterona. Los niveles de testosterona se normalizan dentro de las 24 horas después de la administración de ketoconazol. En terapia prolongada con esta dosis usualmente los niveles de testosterona no difieren significativamente de los controles.

4.9.-Sobredosis

No se conoce ningún antídoto para ketoconazol.

Síntomas:

Las reacciones adversas al medicamento notificadas por los pacientes que tomaban altas dosis de FUNGAREST se obtuvieron a partir de 6 ensayos clínicos con un total de 459 pacientes en los cuales FUNGAREST se administraba en dosis diarias de 1.200 mg en forma de comprimidos o en forma de suspensión oral. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron: náuseas (27,2 %), fatiga (incluyendo somnolencia y letargo) (14,2 %), vómitos (12,6 %), dolor gastrointestinal (incluyendo molestias abdominales, trastornos digestivos, molestias en el estómago) (12,0 %), anorexia (incluyendo pérdida de peso, descenso del apetito) (7,4 %), rubefacción (incluyendo hiperhidrosis) (6,3 %), edema (5,7 %), ginecomastia (4,8 %), exantema (incluyendo eccema, púrpura, dermatitis) (3,3 %), diarrea (2,2 %), cefalea (2,0%), disgeusia (1,3 %) y alopecia (1,1 %).

Tratamiento:

En caso de sobredosis accidental aguda, el tratamiento consiste en medidas de soporte, sintomáticas y monitorización de la función hepática y suprarrenal. Durante las primeras horas después de la ingestión puede administrarse carbón activado. Si se considera apropiado puede realizarse un lavado gástrico. Ketoconazol no se elimina por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1.-Propiedades farmacodinámicas

Clasificación farmacoterapéutica: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del imidazol.

Código ATC: J02A B02

Ketoconazol es un derivado dioxolano - imidazol sintético, con actividad fungicida o fungistática frente a dermatofitos, levaduras (*Candida*, *Pityrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), hongos dimórficos y eumicetos. Otros organismos menos sensibles son: *Aspergillus* spp; *Sporothrix schenckii*, algunos *Dematiaceae*, *Mucor* spp y otros fitomicetos, excepto *Entomophthorales*.

Ketoconazol inhibe la biosíntesis de ergosterol en hongos y cambia la composición de otros componentes lipídicos en la membrana.

Los datos de algunos estudios clínicos farmacocinéticos/farmacodinámicos y estudios de interacción de fármacos sugieren que la dosis oral con ketoconazol de 200 mg dos veces al día durante 3-7 días puede dar lugar a un aumento pequeño del intervalo QTc: se observó en niveles plasmáticos pico de ketoconazol un aumento máximo medio de aproximadamente 6 a 12 mseg, después de 1-4 horas tras la administración de ketoconazol. Esta pequeña prolongación del intervalo QTc, sin embargo, no se considera clínicamente relevante.

5.2.-Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ketoconazol es un agente dibásico débil y, por lo tanto, requiere un medio ácido para su disolución y absorción.

Al cabo de 1 a 2 horas de la administración oral de una dosis única de 200 mg tomada junto con la comida, se alcanzan niveles plasmáticos pico de aproximadamente 3,5 µg/ml. La eliminación plasmática subsecuente es bifásica, con una semivida plasmática de 2 horas durante las primeras 10 horas, y posteriormente 8 horas.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas "in vitro" es de alrededor del 99 %, principalmente a la fracción albúmina. Solamente una parte insignificante de ketoconazol alcanza el Líquido Cefalo-raquídeo (LCR).

Metabolismo

Después de su absorción del tracto gastrointestinal, ketoconazol se metaboliza transformándose en varios metabolitos inactivos. La principal vía metabólica identificada es la oxidación y degradación de los anillos piperazina e imidazol, O - dealquilación oxidativa e hidroxilación aromática.

Excreción

Alrededor del 13 % de la dosis se excreta en orina, de la cual un 2 - 4 % es fármaco inalterado. La excreción se realiza principalmente por vía biliar dentro del tracto gastrointestinal.

5.3.- Datos Preclínicos sobre seguridad

Ketoconazol, ha sido analizado en una batería estándar de estudios de seguridad no clínicos.

Los efectos hepatotóxicos fueron observados en un estudio a 12 meses con dosis repetidas en perros. En un estudio a 18 meses con dosis repetidas en ratas se observaron cambios levemente patológicos en riñones, glándula suprarrenal, y ovarios. Además, las ratas hembras mostraron un aumento de la fragilidad ósea. El Nivel de Efecto Adverso No Observable (NOAEL) en ambos estudios fue de 10 mg/kg/día.

En estudios de reproducción, a dosis tóxicas maternas muy altas (80 mg/kg/día y superiores), ketoconazol deterioró la fertilidad femenina en la rata y produjo efectos embriotóxicos y teratogénicos (oligodactilia y sindactilia) en los cachorros. Con 40 mg/kg en ratas y conejos, ketoconazol se observó desprovisto de embriotoxicidad, teratogenicidad y efectos sobre la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratones a cualquier dosis probada hasta un máximo de 160 mg/kg.

Ketoconazol no es carcinogénico o genotóxico.

Estudios electrofisiológicos han mostrado que ketoconazol inhibe el componente de activación rápido de la corriente de potasio rectificadora del retraso cardíaco, prolonga la duración del potencial de acción, y puede prolongar el intervalo QTc.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1.-Lista de excipientes

Almidón, lactosa, povidona, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra y estearato magnésico

6.2.-Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3.-Período de validez

3 años

6.4.-Precauciones especiales de conservación

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

6.5.-Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con 10 y 30 comprimidos.

6.6.-Instrucciones de uso / manipulación

No se requieren instrucciones específicas.

7.-TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7
28042 – Madrid

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Número de registro: 56.623

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

25 de enero de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2011