

10.FEB.00* 1035

B11-I/Ref.:13.951/99

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario del producto farmacéutico **KETOCONAZOL COMPRIMIDOS 200 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos, aprobados por el decreto supremo N° 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37 letra b) y 39 letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N° F-3019/00, el producto farmacéutico **KETOCONAZOL COMPRIMIDOS 200 mg** a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado envasado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en calle Nueva Andrés Bello N° 1940, Santiago, quien efectuará su distribución y venta, como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Ketoconazol	200,00 mg+ 3% exceso
Almidón de maíz	30,00 mg
Polividona	11,60 mg
Croscarmelosa sódica	2,30 mg
Dióxido silícico coloidal	1,50 mg
Estearato de magnesio	2,90 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	290,00 mg'

c) Período de eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C.

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso que contiene 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 ó 100 comprimidos en blister de PVC transparente/aluminio impreso.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso que contiene 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 ó 30 comprimidos en blister de PVC transparente/aluminio impreso.

Envase clínico: Caja de cartón etiquetado que contiene 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600 ó 1000 comprimidos en blister de PVC transparente/aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda: "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2.- Los rótulos de los envases y folleto de información al profesional aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento de micosis sistémica; candidiasis mucocutánea crónica severa; candidiasis vaginal crónica que no responde a otras terapias; profilaxis en pacientes con inmunosupresión; micosis superficiales".

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Mintlab Co. S.A. se responsabilizará del almacenamiento y del control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

6.- Mintlab Co. S.A. deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique, de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



DR. L. GONZALO NAVARRETE MUÑOZ
DIRECTOR

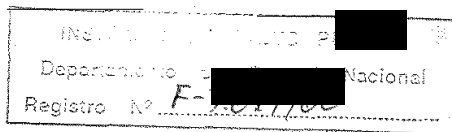
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Mintlab Co. S.A.
- Dirección I.S.P.
- Sub-Depto. Registro
- Archivo.

Transcrito Fielmente
Ministro Fé.





FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

KETOCONAZOL COMPRIMIDOS 200 mg

Indicaciones:

Presentación:

Ketoconazol 200 mg comprimidos.

Tratamiento de micosis sistémica; candidiasis mucocutánea crónica severa; candidiasis vaginal crónica que no responde a otras terapias; profilaxis en pacientes con inmunosupresión; micosis superficiales.

Categoría: Antimicótico

USOS: Indicado en el tratamiento de la coccidiomicosis pulmonar o diseminada; paracoccidiomicosis pulmonar o diseminada, histoplasmosis pulmonar o diseminada, cromomicosis, blastomicosis, candidiasis incluida la oral y/o esofágica, candidiasis mucocutánea crónica e infecciones leves a moderadas de blastomicosis diseminada o pulmonar o histoplasmosis. Ketoconazol es efectivo por vía oral en el tratamiento de la tinea capitis, t. corporis, t. cruris, t. pedis, t. manus y t. unguium (onicomicosis), causada por *Trichophyton*, *Microsporum* o *Epidermophyton* y es efectivo al usarse en el tratamiento de tinea versicolor causada por *Malassezia furfur*. La administración oral de Ketoconazol es efectiva para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal en mujeres no embarazadas, como también para mantención en mujeres que sufren de candidiasis vulvovaginal crónica. Profilácticamente puede ser usado para evitar la aparición de infecciones fúngicas en pacientes con cáncer y en pacientes con infección HIV.

Posología: La dosis oral de Ketoconazol recomendada para adultos es de 200 mg como una dosis simple. Para infecciones severas o en caso de no obtenerse una respuesta adecuada con esta dosis, se recomienda administrar una dosis simple de 400 mg como dosis simple. Utilizar dosis de 600 – 800 mg diario debe considerarse para aquellos pacientes con blastomicosis en aumento o bien en aquellos en que a pesar de una dosis de 400 mg han aparecido nuevos focos de infección. Para el tratamiento de la candidiasis esofágica o orofaríngea en individuos con inmunodeficiencia causada por HIV se recomienda administrar una dosis de Ketoconazol de entre 200 – 400 mg diarios. Candidiasis vulvovaginal, en mujeres no embarazadas pueden ser tratadas con 200 – 600 mg diario por 3 – 6 días.

La dosis recomendada para niños mayores a 2 años es de 3,3 – 6,6 mg/Kg diario administrado como dosis única.

La duración de la terapia con Ketoconazol depende del organismo causante de la infección, del lugar y de la severidad de la infección. Generalmente, la terapia debe continuarse hasta que los test clínicos y micológicos indiquen que la infección fúngica ha sido erradicada. El tiempo usual de duración de la terapia es de entre 1 a 4 semanas y la duración de la terapia para la candidiasis crónica mucocutánea es de entre 6 a 12 meses.

Farmacología: Mecanismo de acción. Ketoconazol ejerce su actividad antimicótica alterando la permeabilidad de las membranas celulares. Aunque el mecanismo exacto de la acción del Ketoconazol no se ha determinado aun, se sugiere que la actividad fungistática de la droga resulta de la interferencia en la síntesis de ergosterol, probablemente por inhibición de la C-14 desmetilación de esteroides intermedios. Espectro de acción. Ketoconazol es activo contra muchos hongos patógenos, incluidos dermatofitos. La droga presenta in vitro alguna actividad frente a

INDICACIONES: Tratamiento de micosis sistémica; Candidiasis mucocutánea crónica severa; Candidiasis vaginal crónica que no responde a otras terapias; Profilaxis en pacientes con inmunosupresión; Micosis superficiales.

algunas bacterias gram positivas, incluidas *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococci*, *Nocardia* y *Actinomyces*. Además Ketoconazol en vitro ha demostrado tener actividad contra *Acanthamoeba*, *Leishmania*, *Plasmodium falciparum*. Resistencia. No existen evidencias clínicas de resistencia adquirida a Ketoconazol en cepas de hongos susceptibles.

Farmacocinética: Absorción. Ketoconazol se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral, Ketoconazol se absorbe a nivel gástrico. La biodisponibilidad de Ketoconazol oral depende del pH gástrico del estómago y es así como un aumento en dicho pH causa una disminución en la absorción de Ketoconazol. Distribución. Ketoconazol ha sido detectado en la orina, bilis, saliva, cerumen, fluido sinovial y líquido cefalorraquídeo después de una administración oral de una dosis simple de 200 mg. La penetración de la droga en el líquido cefalorraquídeo es impredecible y en general es considerada mínima aunque aumenta en el caso de las meninges inflamadas. Se desconoce si Ketoconazol atraviesa la placenta en humanos y probablemente se distribuye en la leche materna. Ketoconazol se une entre un 84 – 99 % a proteínas plasmáticas, principalmente albúminas. Eliminación. La concentración plasmática de Ketoconazol declina siguiendo un modelo bifásico con una vida media de aproximadamente 2 horas en la fase inicial y de aproximadamente 8 horas en la fase terminal. Datos preliminares indican que la concentración plasmática y la vida media de Ketoconazol no se ve afectada en forma sustancial en pacientes con daño renal o hepático. Ketoconazol se metaboliza parcialmente en el hígado, a metabolitos inactivos por reacciones de oxidación y por hidroxilación aromática. La mayor vía de eliminación de Ketoconazol y sus metabolitos es por medio de las heces y por la bilis.

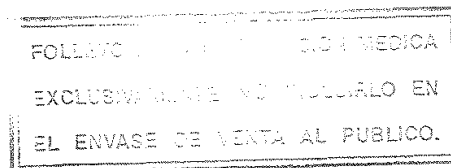
Información para su prescripción: Precauciones y contraindicaciones. Ketoconazol se ha asociado a hepatotoxicidad y en forma muy rara puede llegar a producir la muerte. Pacientes que reciben la droga deben ser instruidos de informar de cualquier signo o síntoma que este indicando alguna disfunción hepática, como por ejemplo fatiga inusual, anorexia, náuseas, vómitos, orina oscura, heces pálidas. Es conveniente que pacientes que reciben terapias con Ketoconazol sean monitoreados en forma constante para vigilar la función hepática. Debe considerarse la posibilidad de que Ketoconazol pueda causar depresión de la función adrenocortical, particularmente en pacientes que reciben altas dosis de la droga. Igualmente debe considerarse la posibilidad de que Ketoconazol pueda reducir la concentración sérica de testosterona. Ketoconazol se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a la droga. En forma concomitante se encuentra contraindicada la administración conjunta de terfenadina o astemizol. Interacciones con alimentos. Ketoconazol debe ser administrado con las comidas para obtener una máxima absorción. Interacciones con medicamentos. Como la absorción depende de una secreción gástrica adecuada, deberán evitarse los tratamientos simultáneos con drogas que inhiban la secreción gástrica adecuada (anticolinérgicos, antiácidos, antagonistas H₂). En caso de necesidad deberán ser administrados no antes de dos horas después de la administración de Ketoconazol. La administración concomitante de rifampicina o isoniazida con Ketoconazol reduce los niveles plasmáticos del último. Ketoconazol inhibe ciertas enzimas hepáticas u oxidasas con lo que disminuye la eliminación de drogas coadministradas cuyo metabolismo depende de tales enzimas. Al administrar en forma conjunta Ketoconazol con ciclosporina, anticoagulantes o metilprednisolona las dosis de estas deben ser disminuidas. No administrar terfenadina y astemizol

en aquellos pacientes a quienes se les está administrando Ketoconazol porque se han informado la aparición de reacciones tipo disulfiram, caracterizadas por enrojecimiento, rash cutáneo, edema periférico, náuseas y cefalea. Todos los síntomas se disipan en unas pocas horas. Uso en pediatría, No existen estudios adecuados del uso de Ketoconazol en niños y prácticamente no existe información del uso de la droga en niños menores a 2 años de edad. Por tanto la droga debe ser usada en niños sólo en caso que el potencial beneficio justifique los riesgos. Embarazo, fertilidad y lactancia, La droga ha demostrado ser embriotóxica en ratas cuando se administra durante el primer trimestre, por tanto se recomienda administrar en mujeres embarazadas sólo cuando el potencial beneficio justifica el posible riesgo para el feto. En forma ocasional se ha detectado en adultos oligospermia y en forma rara azoospermia al recibir dosis mayores a los 400 mg diarios. Dado que Ketoconazol se distribuye a la leche materna, debe discontinuarse la lactancia en caso de ser necesaria la administración de Ketoconazol.

Reacciones adversas: Efectos gastrointestinales, los efectos adversos más frecuentes en la terapia con Ketoconazol son náuseas y/o vómitos. En forma menos frecuente han aparecido dolor abdominal, constipación, flatulencia y diarrea. Estos efectos adversos son dosis dependiente y también son menores si la droga se administra con las comidas. Efectos hepáticos, se ha detectado alteraciones de los niveles séricos de SGOT, SGPT y fosfatasas alcalinas y en forma rara hepatotoxicidad que se presenta como toxicidad hepatocelular, colestática o como mezcla de ambas, la que usualmente es reversible al discontinuar la terapia. Efectos endocrinos, en algunos hombres durante la terapia con Ketoconazol se ha observado la aparición de ginecomastia bilateral. Ketoconazol puede inhibir la síntesis de cortisol, particularmente en pacientes que reciben dosis altas de Ketoconazol. La respuesta adrenocortical a ACTH puede verse disminuida y por ende la eliminación renal de cortisol y la concentración plasmática de cortisol pueden disminuir durante la terapia con la droga, a pesar que en forma rara se detecta insuficiencia adrenocortical. Otros efectos, Se ha reportado prurito, rash, dermatitis, púrpura y urticaria y en algunos casos estos síntomas pueden ser una manifestación de reacción de hipersensibilidad de la droga. Pueden aparecer efectos como son: dolor de cabeza, somnolencia, letargia, astenia, insomnio. En alrededor del 1 % de los pacientes se han detectado algunos efectos como: anemia hemolítica, tinnitus, impotencia, trombocitopenia, leucopenia y fotofobia.

CONTRAINDICACIONES: Enfermedad hepática preexistente, embarazo, lactancia e hipersensibilidad a los imidazoles.

INTERACCIONES: No administrar simultáneamente con Terfenadina o Astemizol y con Triazolam oral.



Bibliografía:

AHFS DRUGS INFORMATION, Publishes by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 1996.
THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.