



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

SANTIAGO,

19.DIC.96 - 14334

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación del Químico Farmacéutico, Director Técnico, y en representación de la firma Bestpharma S.A., por la que solicita registro del producto farmacéutico KETOCONAZOL COMPRIMIDOS 200 mg, para los efectos de su importación y venta en el país; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del Código Sanitario, decreto con fuerza de ley N° 725 de 1968; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos y del Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos y Botiquines Autorizados, aprobados por los decretos supremos N°s. 435 de 1981 y 466 de 1984, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud; y en uso de las facultades que me confieren la letra b) del Art. 39° del decreto ley N° 2763 de 1979, el decreto supremo N° 79 de 1980 del Ministerio de Salud, 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°41.433 el producto farmacéutico KETOCONAZOL COMPRIMIDOS 200 mg, a nombre de la firma Bestpharma S.A., para los efectos de su importación y venta en el país, en uso de licencia y procedente de Lyka Labs. Limited., Bombay - India, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado terminado por la Droguería de propiedad de la firma Bestpharma S.A., ubicada en Erasmo Escala 1875, Santiago, quien efectuará la distribución y venta como propietaria del registro sanitario.

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



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

Cada comprimido contiene:

Ketoconazol	200,0 mg
Almidón	70,0 mg
Lactosa	35,0 mg
Talco	5,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg
Glicolato sódico de almidón	5,0 mg

c) Periodo de eficacia: 36 meses.

d) Presentación: Estuche de cartulina rotulado, con blister PVC/aluminio o tiras de aluminio con 10 - 20 ó 30 comprimidos.

Envase clínico: Caja de cartón rotuladas, y etiquetadas con blister PVC/Aluminio y/o frascos plásticos con 100 - 250 - 500 ó 1000 comprimidos.

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 Médica en Establecimientos tipo A"

2.- Los rótulos de los envases y folletos para información médica 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. 46°, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

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



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

4- La firma importadora se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su venta o distribución, en Laboratorio Externo autorizado para estos efectos, con el cual haya convenio notarial de prestación de servicios.

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

ANOTESE Y COMUNIQUESE



DR. JORGE SANCHEZ VEGA
DIRECTOR
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

Distribución:

- Bestpharma S.A.
- Dirección I.S.P.
- Sub-Depto. A.R.I.
- Oficina de Partes
- Archivo.-

LJR/RPH/ISC/CJCJ/gdr
Ref:62/96
7/12/96



KETOCONAZOL 200 mg
Comprimidos

ESPECIFICACIONES

[Handwritten signature]

* **ASPECTO FISICO**

Comprimidos blancos, ~~redondos~~ ^{circulares}, bordes lisos, dispuestos en
Tiras de Aluminio/Aluminio o Blister de P.V.C./Aluminio o en
Frascos Plásticos con las mismas cantidades a granel.

* **PESO PROMEDIO**

Peso nominal: 320,0 mg

DIAMETRO: 6 mm

ALTURA: 4 mm

* **ENSAYO DE DESINTEGRACION**

Límites: ≤ 10 minutos

Referencia: U.S.P. XXIII Método (701)

ES COPIA FIEL DEL
DOCUMENTO APROBADO
POR EL SUBDEPTO. Q-A
SECCION REGISTRO DE
PRODUCTOS

* **UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA**

Límites: 85,0 - 115,0%
Desviación Estándar $\leq 6\%$

Referencia U.S.P. XXIII Método (905)

El ensayo se realiza con 20 comprimidos.

Límites: 2/20 en $\pm 6\%$ de desviación del peso promedio.
0/20 en $\pm 12\%$ de desviación del peso promedio.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro N° 4433

* **IDENTIFICACION DE KETOCONAZOL**

Positiva.

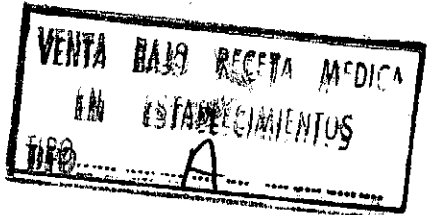
* **VALORIZACION DE KETOCONAZOL**

Límites: 90,0 - 110,0%

[Handwritten signature]

8.1 ROTULADO GRAFICO

8.1.a) ETIQUETA INTERNA PARA ENVASE CLINICO Y VENTA A PUBLICO

KETOCONAZOL 200 mg Comprimidos	
BESTPHARMA S.A.	
Reg. I.S.P. N°: Serie: Vence:	

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro N° 44 433

MANTENGASE FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS

8.1 ROTULADO GRAFICO

8.1.b) ENVASES DE VENTA AL PUBLICO

PRECIO DE VENTA	10, 20 y 30 Comprimidos KETOCONAZOL 200 mg Comprimidos Fórmula. Cada Comprimido contiene: Ketoconazol 200 mg Excipientes C.S. Reg. I.S.P. No.:	VENTA BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO.....A
	MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS VENTA BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.	INSTITUTO DE SALUD PUBLICA Departamento de Control Nacional Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas
	10, 20 y 30 Comprimidos. KETOCONAZOL 200 mg Comprimidos Importado y Distribuido por: BESTPHARMA S.A. Erasmo Escala No. 1875 Santiago - CHILE.	Fabricado y en uso INSTITUTO DE SALUD PUBLICA LUKA LABS. LIMITED Departamento de Control Nacional Bombay - INDIA N° 41433 Vence:
	ADMINISTRACION: ORAL. CONSERVACION : LUGAR FRESCO Y PROTEGIDO DE LA LUZ, A UNA TEMPERATURA NO SUPERIOR A 30° C.	SERIE:

8.1 ROTULADO GRAFICO

8.1.c) ETIQUETAS DE ENVASES CLINICOS

100, 250, 500 ó 1.000 Comprimidos

KETOCONAZOL 200 mg
Comprimidos

ENVASE CLINICO SOLO
PARA ESTABLECIMIENTOS
MÉDICO - ASISTENCIALES

Fórmula. Cada comprimido contiene:

Ketoconazol 200 mg
Excipientes C.S.

"ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES"

Reg. I.S.P. N°:
Serie N:

Elaboración:

Vence:

MANTENGASE FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS

Administración: - Oral

Conservación: - Almacenar a no más de 25°.
- Proteger de la luz.

Importado y Distribuido por:

Fabricado y en uso
de licencia de:

BESTPHARMA S.A.
Erasmó Escala 1875
Santiago - CHILE

LYKA LABS LIMITED
Bombay - INDIA

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro N° 41433

8.2.- FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO

KETOCONAZOL 200 mg Comprimidos

* CATEGORIA

Derivado imidazo-dioxolánico sintético con eficacia comprobada en infecciones causadas por dermatofitos, levaduras y otros hongos patógenos, luego de su administración oral.

* ESPECTRO DE ACCION

En estudios in vitro, el Ketoconazol ha demostrado ser activo contra los dermatofitos, los hongos dimórficos, las levaduras y varios otros tipos de hongos. En modelos animales, está demostrada su actividad contra *Candida* sp., dermatofitos (*Trichophyton* sp., *Microsporum* sp., *Epidermophyton floccosum*), *Blastomyces dermatitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Coccidioides immitis* y *Cryptococcus neoformans*. Luego de una dosis de 200 mg junto con las comidas, la concentración peak plasmática se obtiene dentro de 1 a 2 horas alcanzando aproximadamente 3,5 µg/ml.

* INDICACIONES

1.) TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS SUPERFICIALES Y PROFUNDAS:

Infecciones micóticas de la piel, cuero cabelludo y uñas por dermatofitos o levaduras (dermatomycosis, onicomycosis, paroniquia, pitiriasis versicolor, y candidiasis mucocutánea crónica), observando también a los casos en que el tratamiento tópico es difícil o no presenta una buena eficacia debido a que están involucradas áreas cutáneas extensas o que están comprometidas uñas y pelos. Infecciones de la boca y del tracto gastrointestinal por levaduras (candidiasis oral, esofagitis moniliásica y otras), candidiasis vaginal: formas clínicas agudas y también formas crónicas recidivantes. Infecciones micóticas sistémicas tales como blastomycosis sud-americana, candidiasis sistémica, histoplasmosis y otras.

2.) Tratamiento profiláctico de infecciones micóticas en pacientes inmuno deprimidos como en las neoplasias, luego de transplantes de órganos, luego de quemaduras y graves

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO

* **DOSIS Y ADMINISTRACION**

El Ketoconazol debe ser tomado junto con una de las comidas.

~~ADULTOS~~ Candidiasis vaginal: 1 comprimido 2 veces al día durante 5 días

TODAS LAS DEMAS INDICACIONES: Un comprimido (200 mg) al día, hasta por lo menos una semana después de la desaparición de los síntomas o hasta que los exámenes micológicos sean negativos. En infecciones muy graves o cuando la respuesta clínica es insuficiente, dentro del plazo previsto, la dosis de Ketoconazol puede ser aumentada a dos comprimidos (400 mg), siempre una vez al día. Para el tratamiento profiláctico de los pacientes inmunodeprimidos se recomienda dos comprimidos (400 mg), una vez al día. De acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios clínicos realizados, la duración del tratamiento, como promedio el tiempo de la terapia es el siguiente: candidiasis oral: 1 a 2 semanas, dermatomicosis: 4 a 8 semanas; micosis del cuero cabelludo: 4 a 8 semanas; pitiriasis versicolor: 2 a 4 semanas; candidiasis sistémica: 4 a 8 semanas paracoccidioidomicosis, histoplasmosis: mínimo 6 meses; onicomycosis y candidiasis mucocutánea crónica: 6 a 12 meses.

NIÑOS: La dosis recomendada es de 3 mg/Kg/día, en niños mayores de 2 años.

~~Hasta 20 kg: 1/4 de comprimido (50 mg) una vez al día.
De 20 a 40 kg: 1/2 comprimido (100 mg) una vez al día.
Más de 40 kg: 1 comprimido (200 mg) una vez al día.~~

~~Para el tratamiento profiláctico de los pacientes inmunodeprimidos:
debe administrarse 1 comprimido (200 mg) una vez al día.
De acuerdo con el peso corporal:~~

~~Hasta 20 kg: 1/2 de comprimido (100 mg) una vez al día.
De 20 a 40 kg: 1/2 a 1 1/2 comprimido (100 a 300 mg) una vez al día.~~

~~Más de 40 kg: 2 comprimidos (400 mg) una vez al día.~~

* **PRECAUCIONES**

El Ketoconazol debe ser administrado junto con una de las comidas. El Ketoconazol necesita de un medio ácido en el estómago para que se obtenga un grado de absorción satisfactorio.

Se debe, por lo tanto, evitar la administración concomitante de drogas que disminuyen la secreción gástrica, tales como los antiácidos, anticolinérgicos y bloqueadores de los receptores H₂ (como la cimetidina). Cuando estas drogas sean absolutamente necesarias, deberán ser administradas por lo menos dos horas después de la ingestión del Ketoconazol.

En los pacientes bajo tratamiento con Ketoconazol en especial aquellos con antecedentes de idiosincrasia a otras drogas o de hepatopatías, deben ser sometidos periódicamente a pruebas de funcionalidad hepática. Los pacientes deben ser avisados para que informen si surgen síntomas y signos sugerentes de una alteración hepática, tales como astenia pronunciada, ictericia, prurito intenso, fiebre, náuseas y vómitos persistentes, orina de color marrón o heces decoloradas. En las casos sospechosos se aconseja la suspensión inmediata del tratamiento y la aclaración del diagnóstico. El Ketoconazol no penetra adecuadamente en el sistema nervioso central. Por ello, no debe tratarse una meningitis por hongos con este medicamento. En voluntarios tratados con dosis diarias iguales o superiores a 400 mg, el Ketoconazol fue capaz de reducir la respuesta del cortisol a la estimulación por ACTH. Siendo así, es que se debe monitorear la función suprarrenal en los pacientes con insuficiencia adrenal o que tengan la funcionalidad de estas glándulas en el límite de la normalidad y en los pacientes con períodos prolongados de estrés (cirugía mayor, tratamiento intensivo, etc). La administración concomitante de Rifampicina y Ketoconazol reduce los niveles sanguíneos de este último. Ambas drogas no deben ser administradas concomitantemente. Debido al potencial hepatotóxico de la griseofulvina se recomienda que los pacientes tratados con este medicamento sean mantenidos por un período de 1 mes sin tratamiento antes del inicio del tratamiento con Ketoconazol. Si se administran dosis superiores a las recomendadas en la terapéutica (200 a 400 mg al día), ha sido documentada raramente la presencia de ginecomastia reversible y oligospermia. A las dosis de 200 mg diarios, puede observarse la disminución transitoria de los niveles plasmáticos de testosterona. Esos niveles se normalizan dentro de 24 horas después de la administración del Ketoconazol. Durante el tratamiento prolongado con esta dosis, los niveles de testosterona no se ven afectados significativamente.

-No se recomienda su uso en niños, el médico deberá evaluar los riesgos versus los beneficios.

* CONTRAINDICACIONES

El Ketoconazol está contraindicado en los pacientes que hayan previamente presentado hipersensibilidad a la droga, sean portadores de hepatopatías y pacientes con antecedentes de problemas hepáticos. Por ello, los pacientes con tales antecedentes, dependiendo del tipo de micosis, debe ponderarse el beneficio del Ketoconazol en relación al riesgo que puede presentarse. Si se opta por el uso del Ketoconazol, el paciente debe ser mantenido bajo un monitoreo exhaustivo de su función hepática.

* **EMPLEO DURANTE EL EMBARAZO**

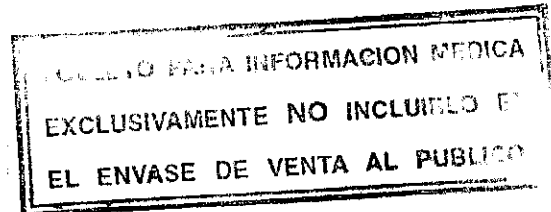
En estudios con ratas, el Ketoconazol a dosis de 80 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada para el hombre) determinó la aparición de sindactilia y oligodactilia. Es posible que esas alteraciones estén más relacionadas con una toxicidad materna, tomando en cuenta la mayor susceptibilidad de las ratas a la droga, comparando con los machos de otras especies no se dispone de datos clínicos seguros que recomienden la utilización del Ketoconazol en mujeres embarazadas. El médico tratante deberá evaluar los riesgos versus los beneficios de estos casos.

* **EMPLEO DURANTE LA LACTANCIA**

Es posible que el Ketoconazol sea excretado por la leche, por ello, las mujeres bajo tratamiento con esta droga no deben amamantar.

* **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se debe administrar simultáneamente con terfenadina o astemizol, y con triazolam oral.



* **EFFECTOS LATERALES**

El Ketoconazol es generalmente muy bien tolerado, la mayoría de los efectos laterales relatados son transitorios y de intensidad leve y solamente en raras ocasiones ha sido necesario suspender el tratamiento. Los efectos laterales más frecuentes son náuseas y vómitos y luego exantema o prurito y dolor abdominal más raramente han sido vistos dolor de cabeza, somnolencia, fiebre, escalofríos, fotofobia y diarrea. Otros efectos laterales, extremadamente raros son: alopecia, urticaria y erupción de la piel. También han sido descritas en algunos casos, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas, sin manifestaciones clínicas que acostumbren ceder con la continuación del tratamiento. En casos raros también han sido registradas disfunciones hepatocelulares de origen idiosincrático, generalmente después de algunas semanas de tratamiento. Es importante reconocer la ocurrencia de esas disfunciones, que se manifiestan por alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática (aumento de las transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina), asociadas a un cuadro clínico comparable con una hepatitis. En estos casos se debe interrumpir inmediatamente el Ketoconazol y adoptar los procedimientos de rutina para aclarar el diagnóstico.

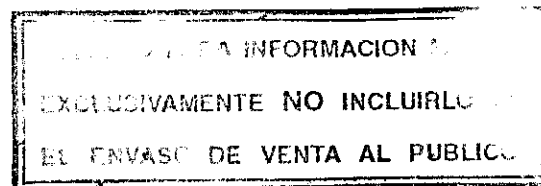
* **PRESENTACION**

Estuches de cartulina conteniendo comprimidos con 200 mg de Ketoconazol.

* **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

Folleto Médico del laboratorio fabricante.

MARTINDALE
The Extra Pharmacopeia
30ª Edición (1993)



* **PRODUCTOR Y LICENCIANTE**

LYKA LABS LIMITED
Bombay - INDIA.

* **IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR**

BESTPHARMA S.A.
Erasmó Escala N° 1875
Santiago - CHILE.