

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PANFUNGOL®. Por Comprimido: ketoconazol (D.C.I.), 200 mg. Por ml de Suspensión: ketoconazol (D.C.I.), 20 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos y suspensión oral.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Infecciones de la piel, pelo y uñas, inducidas por dermatófitos y/o levaduras (dermatofitosis, onicomicosis, 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, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis.

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.

Posología y forma de administración

PANFUNGOL® deberá administrarse durante las comidas para lograr su máxima absorción.

Tratamiento curativo.

Adultos:

Infecciones de piel, gastrointestinales y sistémicas: 1 comprimido (200 mg) o 2 cucharaditas de 5 ml (200 mg) de suspensión, 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) o 4 cucharaditas de 5 ml (400 mg) de suspensión, una vez al día.

Candidiasis vaginal: 2 comprimidos (400 mg) o 4 cucharaditas de 5 ml (400 mg) de suspensión, una vez al día durante el transcurso de alguna de las comidas.

Niños:

De peso menor de 15 kg: 1 ml de suspensión (20 mg), tres veces al día, durante el transcurso de algunas de las comidas.

Entre 15 y 30 kg: 1 cucharadita de 5 ml (100 mg) de suspensión, en una sola dosis, junto con una comida.

Más de 30 kg: la misma dosis que para los adultos.

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.

Tratamiento profiláctico de pacientes inmunocomprometidos:

Adultos: 2 comprimidos (400 mg) o 4 cucharadas de 5 ml de suspensión (400 mg) al día.

Niños: 4-8 mg/kg o 0,2-0,4 ml de suspensión/kg (1 ml=20 mg).

La duración usual del tratamiento es:

Candidiasis vaginal: 5 días consecutivos.

Micosis cutáneas inducidas por dermatófitos: 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; se deberá esperar hasta que la uña afectada haya crecido por completo.

Candidiasis sistémicas: 1-2 meses.

Paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis: la duración óptima de la terapia es de 3-6 meses.

Contraindicaciones

PANFUNGOL® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad a ketoconazol o a alguno de sus componentes.

Tampoco debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica.

Esta contraindicado el uso concomitante de PANFUNGOL® con: terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam, midazolam oral, quinidina, pimoza e inhibidores de la HMG- CoA reductasa metabolizados por el CYP3A4 tales como simvastatina y lovastatina.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

PANFUNGOL® tiene un potencial, clínicamente importante de interactuar con otros fármacos (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Disminución de la acidez gástrica: la absorción de PANFUNGOL® se altera cuando la acidez gástrica está disminuida. En pacientes que reciben simultáneamente fármacos que neutralizan la acidez (por ejemplo: hidróxido de aluminio) estos deberían de ser administrados por lo menos dos horas después de haber tomado PANFUNGOL®. En pacientes con aclorhidria, tales como ciertos pacientes del 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 PANFUNGOL junto con una bebida de cola.

Es importante advertir al paciente bajo tratamiento crónico con PANFUNGOL®, que preste atención para detectar los síntomas de enfermedad hepática, como son fatiga anormal, fiebre, oscurecimiento de la orina, heces pálidas o ictericia.

Los factores que incrementan el riesgo de hepatitis son: edad superior a los 50 años en las mujeres, historial de enfermedad hepática, intolerancia al fármaco, tratamiento de larga duración y uso concomitante de medicación potencialmente hepatotóxica.

Algunas veces, ocurre un leve aumento asintomático y transitorio de las transaminasas o la fosfatasa alcalina. Esta reacción asintomática es leve y no requiere necesariamente la interrupción del tratamiento, pero estos pacientes deberán de ser monitorizados.

Los tratamientos con PANFUNGOL®, especialmente los que duren más de 2 semanas, deberán acompañarse de pruebas de función hepática antes del tratamiento, después de 2 semanas y, posteriormente con periodicidad mensual. En el caso de que se presenten síntomas de hepatitis o cuando las pruebas de función hepática confirmen la enfermedad hepática deberá discontinuarse inmediatamente el tratamiento.

En aquellos casos en que la enfermedad no comprometa la vida del paciente y que requiera largos periodos de tratamiento, antes de utilizar ketoconazol deberá evaluarse el ratio riesgo/beneficio.

En voluntarios que recibieron dosis diarias de 400 mg y más, PANFUNGOL® redujo la respuesta 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, y en pacientes sometidos a estrés prolongados (cirugía mayor, cuidados intensivos, etc.).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que afectan al metabolismo de ketoconazol.

Fármacos inductores enzimáticos tales como rifampicina, rifabutin, carbamazepina, isoniazida y fenitoína reducen

significativamente la biodisponibilidad de ketoconazol.

Fármacos que afectan la acidez gástrica: (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ritonavir aumenta la biodisponibilidad de ketoconazol. Por tanto, cuando se administren concomitantemente, se debe de considerar la reducción de la dosis de ketoconazol.

Efectos del ketoconazol sobre el metabolismo de otros fármacos.

Ketoconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por ciertos enzimas P-450 hepáticos, especialmente los de la familia CYP3A. Esto puede dar como resultado un aumento y/o una prolongación de sus efectos incluidos los secundarios.

Ejemplos:

Fármacos que no deben utilizarse durante el tratamiento con ketoconazol: terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam, midazolam oral, quinidina, pimozida, inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 tales como simvastatina y lovastatina.

Fármacos cuyos niveles plasmáticos, efecto o efectos secundarios deberían de ser monitorizados. Si se coadministran con ketoconazol, su dosis, si es necesario debería reducirse:

Anticoagulantes orales.

Inhibidores de la proteasa HIV tales como indinavir y saquinavir.

Ciertos agentes antineoplásicos tales como alcaloides de la vinca, busulfán y docetaxel.

Bloqueadores del canal del calcio metabolizados por CYP3A4 tales como dihidropiridinas y probablemente verapamil.

Ciertos agentes inmunosupresores: cicloporina y tacrolimus.

Otros: digoxina, carbamazepina, buspirona, alfentanilo, sildenafil, alprazolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednisolona y trimetrexato.

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.

Embarazo y lactancia

PANFUNGOL® induce sindactilismo en ratas a dosis de 80 mg/kg. No se han realizado estudios sobre su utilización en mujeres embarazadas. Por lo tanto, PANFUNGOL® no deberá administrarse durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales justifiquen el posible riesgo para el feto.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se han observado.

Reacciones adversas

Los efectos adversos, relacionados con el uso de PANFUNGOL®, comunicados con más frecuencia son de origen gastrointestinal, tales como dispepsia, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Los efectos secundarios comunicados con menos frecuencia incluyen dolor de cabeza, aumento reversible de las enzimas hepáticas, desórdenes menstruales, mareos, fobia, parestesia y reacciones alérgicas. Los efectos secundarios comunicados con una frecuencia extremadamente baja son: trombocitopenia, alopecia, impotencia y aumento reversible de la presión intracraneal (por ejemplo: papiloedema, hinchazón de la fontanela en bebés).

Con dosis superiores a las terapéuticamente recomendadas de 200 ó 400 mg/día, se han observado casos aislados de ginecomastia y oligospermia, reversibles.

A los niveles terapéuticos de 200 mg, una vez al día, se ha observado un descenso transitorio de los niveles plasmáticos de testosterona. Los niveles de testosterona se normalizan dentro de las 24 horas después de la administración de PANFUNGOL®. Durante terapia prolongada a este nivel de dosis, usualmente los niveles de testosterona no difieren significativamente de los controles.

Durante el tratamiento con PANFUNGOL® se ha informado de hepatitis (más probablemente idiosincrática).

Esta es, normalmente, reversible si se discontinúa inmediatamente el tratamiento.

Sobredosis

En caso de sobredosis accidental, el tratamiento consiste en medidas de soporte. Durante las primeras horas después de la ingestión puede realizarse un lavado gástrico. Si se considera apropiado puede administrarse carbón activado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Ketoconazol es un derivado dioxolanoimidazol sintético, con actividad fungicida o fungistática frente a dermatófitos, 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.

Propiedades farmacocinéticas

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 mg/ml. La eliminación plasmática subsecuente es bifásica, con una semivida plasmática de 2 horas durante las primeras 10 horas, y posteriormente 8 horas.

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. 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. 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 cefalorraquídeo (LCR). Ketoconazol es un agente dibásico débil y por lo tanto requiere un medio ácido para su disolución y absorción.

Datos preclínicos sobre seguridad

Ninguno relevante.

DATOS FARMACÉUTICOS

Relación de excipientes

Comprimidos: almidón, lactosa, povidona, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra y estearato magnésico.

Suspensión: Sacarosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, benzoato sódico, sacarina sódica, saborizante crema de cerezas, laurilsulfato sódico, ácido cítrico monohidratado, eritrosina y agua purificada.

Incompatibilidades

Ninguna conocida.

Periodo de validez

Cinco años para ambas formas farmacéuticas.

Precauciones especiales de conservación

Mantener entre 15 °C-30 °C.

Los comprimidos deben almacenarse en lugar seco.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del recipiente

PANFUNGOL® Comprimidos: envases con 10 y 30 comprimidos.

PANFUNGOL® Suspensión: frascos con 30 y 100 ml de suspensión, junto con cucharita dosificadora.

Instrucciones de uso y manipulación

Para una dosificación correcta de la suspensión, utilizar la cucharita dosificadora que se adjunta en el envase.

Fecha revisión del texto

Enero de 1999.

Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221.

08041 Barcelona.

Presentación y PVP

PANGUNGOL® Comprimidos, envase con 10 comprimidos, PVP 7,90 €, PVP IVA 8,22 €;

envase con 30 comprimidos, PVP 20,76 €, PVP IVA 21,59 €.

PANFUNGOL® Suspensión, envase con 30 ml, PVP 2,52 €, PVP IVA 2,62 €;

envase con 100 ml, PVP 6,74 €, PVP IVA 7,00 €.

Con receta médica. Aportación normal.