

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ketoconazole HRA 200 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de ketoconazol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 19 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

De color blanquecino a color crema claro, redondeado, biconvexo, de 10 mm de diámetro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

El ketoconazol está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos y en adolescentes mayores de 12 años.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o en medicina interna y que dispongan de las instalaciones y equipos adecuados para hacer un seguimiento de las respuestas bioquímicas, dado que hay que ajustar la dosis a las necesidades terapéuticas del paciente, en función de la normalización de los niveles de cortisol.

#### Posología

##### *Inicio del tratamiento*

La dosis recomendada para el inicio del tratamiento en adultos y adolescentes es de 400-600 mg/día, administrados por vía oral, en dos o tres dosis divididas. La dosis se puede aumentar rápidamente hasta 800-1200 mg/día en dos o tres dosis divididas.

Al inicio del tratamiento se debe controlar el nivel de cortisol libre en orina de 24 horas cada pocos días/pocas semanas.

##### *Ajuste de la posología*

La dosis diaria de ketoconazol se debe ajustar periódicamente en cada paciente, con el objetivo de normalizar los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en plasma.

- Se puede plantear un aumento de la dosis de 200 mg/día cada 7 - 28 días si los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en plasma están por encima del intervalo normal, siempre que la dosis sea tolerada por el paciente;
- Para restaurar los niveles de cortisol normales puede resultar necesaria desde una dosis de 400 mg/día (dosis de mantenimiento) hasta una dosis máxima de 1200 mg/día, por vía oral dividida en 2 - 3 dosis. En la mayoría de publicaciones la dosis de mantenimiento osciló entre 600 mg/día y 800 mg/día;
- Una vez determinada la dosis eficaz de ketoconazol, se puede realizar un seguimiento de los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en plasma cada 3 - 6 meses (ver sección 4.4);
- En caso de insuficiencia suprarrenal y en función de la gravedad, se debe reducir la dosis de ketoconazol en 200 mg/día como mínimo, o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento y/o añadirse un tratamiento con corticoesteroides hasta que se resuelva dicho problema. Después, se puede reanudar el tratamiento con ketoconazol a una dosis más baja (ver sección 4.4);
- Si se desea cambiar la estrategia terapéutica (por ejemplo, realizar una intervención quirúrgica), se puede detener bruscamente el tratamiento con ketoconazol; no es necesario ir reduciendo progresivamente la dosis.

### *Seguimiento de la función hepática*

Antes de iniciar el tratamiento, es obligatorio:

- medir los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, gammaGT y fosfatasa alcalina) y de bilirrubina
- informar a los pacientes acerca del riesgo de hepatotoxicidad, incluido el hecho de que puede ser necesario que interrumpan el tratamiento y se pongan en contacto de inmediato con su médico si no se encuentran bien o si aparecen síntomas tales como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, ictericia, dolor abdominal u orina oscura. Si no se encuentran bien o aparece alguno de dichos síntomas, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizárseles pruebas de la función hepática.

Puesto que se sabe que el ketoconazol puede ser hepatotóxico, no se deben iniciar tratamientos con él en pacientes que tengan niveles de enzimas hepáticas que excedan de 2 veces el límite superior de normalidad (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento:

- se debe realizar un estrecho seguimiento clínico
- se deben medir los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, gammaGT y fosfatasa alcalina) y de bilirrubina, a intervalos frecuentes:
  - o semanalmente durante un mes, tras el inicio del tratamiento
  - o después, mensualmente durante 6 meses
  - o siempre que se aumente la dosis, semanalmente durante un mes.

En caso de un aumento en los niveles de enzimas hepáticas inferior a 3 veces el límite superior de normalidad, se debe llevar un seguimiento más frecuente de las pruebas de función hepática y reducir la dosis diaria en 200 mg como mínimo.

En caso de un aumento en los niveles de enzimas hepáticas que sea igual o superior a 3 veces el límite superior de normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ketoconazol, que no se debe reanudar dado el riesgo de toxicidad hepática grave. El tratamiento con ketoconazol se debe interrumpir de inmediato si aparecen síntomas clínicos de hepatitis.

En caso de tratamiento prolongado (de más de 6 meses):

Aunque se suele observar hepatotoxicidad al iniciarse el tratamiento y dentro de los primeros seis meses de tratamiento, se debe realizar un seguimiento de los niveles de enzimas hepáticas conforme a los criterios médicos y, como medida de precaución, en caso de un aumento de la dosis tras los primeros seis meses de tratamiento se debe repetir el seguimiento de los niveles de enzimas hepáticas, de forma semanal durante un mes.

### *Pautas posológicas para el tratamiento de mantenimiento*

El posterior tratamiento de mantenimiento se puede administrar de una de las dos maneras siguientes:

- Pauta para bloqueo exclusivamente: se puede proseguir con la dosis de mantenimiento de ketoconazol, tal y como se ha descrito anteriormente;
- Pauta para bloqueo y reemplazo: se puede aumentar la dosis de mantenimiento de ketoconazol en 200 mg y añadirse un tratamiento simultáneo de reemplazo de corticoesteroides (ver sección 4.4).

### *Poblaciones especiales*

#### *Pacientes de edad avanzada*

La información de la que se dispone sobre el uso de ketoconazol en pacientes de más de 65 años es limitada, aunque no existen indicios de que pueda resultar necesario un ajuste de dosis específico en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

Aunque los datos de los que se dispone son limitados, la farmacocinética de ketoconazol no es significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia renal, comparada con la de los sujetos sanos; no se recomienda realizar un ajuste concreto de la dosis en esta población.

#### *Insuficiencia hepática*

El ketoconazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.3). No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con niveles de enzimas hepáticas mayores a 2 veces el límite superior de la normalidad.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ketoconazole HRA en niños menores de 12 años. Los datos disponibles en la actualidad se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no pueden hacerse recomendaciones posológicas.

### Forma de administración

Vía oral.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este medicamento, incluidos en la sección 6.1;
- Hipersensibilidad a cualquier medicamento antifúngico imidiazólico;
- Hepatopatía aguda o crónica y/o si los niveles de enzimas hepáticas previos al tratamiento exceden de 2 veces el límite superior de normalidad (ver secciones 4.2 y 4.4);
- Embarazo (ver sección 4.6);
- Lactancia (ver sección 4.6);
- Prolongación del QTc documentada, ya sea congénita o adquirida;
- Tratamiento simultáneo con cualquiera de los siguientes medicamentos, que pueden interactuar y provocar efectos adversos que pueden ser potencialmente mortales (ver sección 4.5):
  - o inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina y lovastatina), puesto que aumenta el riesgo de toxicidad en la musculatura esquelética, incluida la rabdomiolisis;
  - o eplerenona, puesto que aumenta el riesgo de hiperpotasemia e hipotensión;

- principios activos cuyas concentraciones plasmáticas puede aumentar y, posiblemente, prolongar el QT: metadona, disopiramida, quinidina, dronedarona, pimozida, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg, dos veces al día), ranolazina, mizolastina, halofantrina;
- dabigatrán, puesto que aumenta el riesgo de hemorragias;
- triazolam, alprazolam y midazolam por vía oral, puesto que se puede ocasionar una sedación prolongada o aumentada y depresión respiratoria;
- alcaloides tipo cornezuelo del centeno (por ejemplo, dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina), puesto que aumenta el riesgo de ergotismo y de otras reacciones adversas vasoespásticas graves;
- lurasidona;
- quetiapina, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad;
- telitromicina y claritromicina, en pacientes con insuficiencia renal grave, puesto que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad y de prolongación del intervalo QT;
- felodipina, nisoldipina, puesto que aumenta el riesgo de edema y de insuficiencia cardíaca congestiva;
- colchicina, en pacientes con insuficiencia renal, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas graves;
- irinotecán, a causa de una alteración en la metabolización de dicho medicamento;
- everolimus, sirolimus (también conocido como rapamicina), a causa de un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos;
- vardenafilo, en hombres de más de 75 años, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir), puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas;
- fesoterodina y solifenacina, en pacientes con insuficiencia renal;
- tolvaptán, que se usa para tratar una enfermedad específica llamada “síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética”.

La lista anterior no es una lista completa de los compuestos que pueden interaccionar con ketoconazol y provocar reacciones potencialmente mortales.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Seguimiento de la función hepática

Hay que llevar un seguimiento de las enzimas hepáticas en todos los pacientes a quienes se administre ketoconazol. Dado el riesgo de hepatotoxicidad grave, es necesario llevar un seguimiento estrecho de los pacientes (ver sección 4.2).

##### Seguimiento de la función suprarrenal

Se debe hacer un seguimiento de la función suprarrenal a intervalos regulares, puesto que puede aparecer insuficiencia suprarrenal durante el tratamiento en condiciones de un déficit relativo de cortisol causado por un aumento de la demanda de glucocorticoides (por ejemplo, en caso de estrés, intervención quirúrgica o infección); y/o en caso de un exceso de tratamiento con ketoconazol (en los pacientes tratados con una pauta que sea exclusivamente para bloqueo); o si la terapia de reemplazo de glucocorticoides es insuficiente (en los pacientes tratados con una pauta para bloqueo y reemplazo). Se debe hacer un seguimiento de los niveles de cortisol libre en orina y/o de cortisol en suero o plasma y/o en saliva, como mínimo dentro del plazo de una semana tras el inicio del tratamiento con ketoconazol, y después, de manera periódica. Cuando los niveles de cortisol libre en orina y cortisol en suero/plasma se normalicen y estén cerca de los niveles diana, y una vez determinada la dosis eficaz de ketoconazol, se puede realizar un seguimiento cada 3 - 6 meses (ver sección 4.2: ajuste de las dosis en caso de insuficiencia suprarrenal).

Se debe hacer un seguimiento de todos los pacientes, así como informar, a todos los pacientes, acerca de los signos y síntomas asociados al hipocortisolismo (por ejemplo, debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, hipotensión, hiponatremia, hiperpotasiemia e/o hipoglucemia).

Si de los síntomas clínicos se desprende que puede existir una insuficiencia suprarrenal, hay que medir los niveles de cortisol e interrumpir temporalmente el tratamiento con ketoconazol, o reducir la dosis del mismo y, si es necesario, iniciar la terapia de reemplazo de corticoesteroides. Después, puede reanudarse el tratamiento con ketoconazol a una dosis más baja (ver sección 4.2).

#### Pauta para bloqueo y reemplazo

A los pacientes tratados con una pauta para bloqueo y reemplazo se les debe enseñar a ajustar su dosis de la terapia de reemplazo de corticoesteroides en condiciones de estrés (ver sección 4.2). Además, se les debe proporcionar una tarjeta para emergencias y un conjunto de glucocorticoides de emergencia.

#### Seguimiento del intervalo QTc

Resulta aconsejable hacer un seguimiento de detección de efectos sobre el intervalo QTc. Se debe realizar un ECG:

- Antes de iniciar el tratamiento con ketoconazol
- Dentro del plazo de una semana tras el comienzo del tratamiento
- Después, conforme a lo indicado clínicamente.

En caso de administración conjunta de algún medicamento que se sepa que prolonga el intervalo QTc (ver sección 4.5), se recomienda el seguimiento con ECG.

#### Anticoncepción

Se debe proporcionar a las mujeres información exhaustiva sobre prevención del embarazo. Como requisito mínimo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.6).

#### Acidez gástrica reducida

Cuando la acidez gástrica disminuye, la absorción se ve alterada. No se deben administrar medicamentos neutralizadores de la acidez (por ejemplo, hidróxido de aluminio) durante al menos las 2 horas siguientes a la toma de ketoconazol. En pacientes con aclorhidria, como ciertos pacientes con SIDA y pacientes que usan supresores de la secreción de ácido (por ejemplo, H<sub>2</sub>-antagonistas, inhibidores de la bomba de protones), resulta aconsejable administrar ketoconazol con una bebida ácida; por ejemplo, una bebida de Cola, o zumo de naranja.

Si se añaden o retiran medicamentos concomitantes supresores de la secreción de ácido gástrico, se debe ajustar la dosis de ketoconazol con arreglo a los niveles de cortisol.

#### Posibles interacciones con otros medicamentos

La probabilidad de que el ketoconazol interaccione con otros medicamentos de manera clínicamente importante es alta.

El ketoconazol se metaboliza principalmente a través de CYP3A4. La administración conjunta de inductores enzimáticos potentes de CYP3A4 puede reducir la biodisponibilidad de ketoconazol. Al iniciar el tratamiento con ketoconazol se debe realizar una evaluación de los medicamentos concomitantes, ya que se sabe que el ketoconazol es un inhibidor potente de la CYP3A4. Se deben consultar las Fichas Técnicas de los medicamentos usados de forma concomitante, para ver las recomendaciones referentes a su administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4.

El ketoconazol es un inhibidor potente de CYP3A4: la inhibición de CYP3A4 por parte de ketoconazol puede aumentar la exposición de los pacientes a una serie de medicamentos que se metabolizan a través de este sistema enzimático [CYP3A4] (ver sección 4.5).

Además, ketoconazol es un inhibidor potente de la GP-p: la inhibición de la GP-p por parte de ketoconazol puede aumentar la exposición de los pacientes a los medicamentos que son sustratos de la GP-p (ver sección 4.5).

Los medicamentos metabolizados a través de CYP3A4 y/o que son sustratos de la GP-p y de los que se sabe que prolongan el intervalo QT pueden estar contraindicados o no se recomiendan en función de su efecto observado o esperado en combinación con ketoconazol (es decir, provocan el aumento de la concentración plasmática, el AUC, la C<sub>máx</sub> de los fármacos) y los márgenes terapéuticos conocidos de los fármacos. Algunas combinaciones pueden conllevar un aumento del riesgo de taquiarritmias ventriculares, incluidos casos de taquicardia ventricular en entorchado, una arritmia potencialmente mortal (ver la Tabla 1 Interacciones y recomendaciones para la administración conjunta, sección 4.5).

#### Uso con medicamentos hepatotóxicos

Se recomienda no administrar de forma conjunta ketoconazol y otros medicamentos de los que se sabe que tienen la posibilidad de ser hepatotóxicos (por ejemplo, paracetamol), ya que la combinación resultante puede conllevar un aumento del riesgo de daños hepáticos.

#### Uso con pasireotida

Se recomienda no administrar de forma conjunta ketoconazol y pasireotida, ya que la combinación resultante puede conducir a una prolongación del QT en pacientes con trastornos conocidos del ritmo cardiaco (ver sección 4.5).

#### Trastornos inflamatorios/autoinmunes coexistentes

Se ha notificado una exacerbación de los trastornos inflamatorios/autoinmunes, así como la aparición de los mismos, tras la remisión del síndrome de Cushing; también tras el tratamiento con ketoconazol. Se debe realizar una supervisión de los pacientes con síndrome de Cushing y trastornos inflamatorios/autoinmunes coexistentes, una vez lograda con ketoconazol la normalización de los niveles de cortisol.

#### Alcohol

A los pacientes se les debe aconsejar que no consuman alcohol durante el tratamiento (ver sección 4.5).

#### Advertencia referente a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Tratamiento simultáneo con cualquiera de los siguientes medicamentos, que pueden interactuar y provocar efectos adversos que pueden ser potencialmente mortales:

- o inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina y lovastatina), puesto que aumenta el riesgo de toxicidad en la musculatura esquelética, incluida la rhabdomiolisis;
- o eplerenona, puesto que aumenta el riesgo de hiperpotasemia e hipotensión;
- o principios activos cuyas concentraciones plasmáticas puede aumentar y, posiblemente, prolongar el QT: metadona, disopiramida, quinidina, dronedarona, pimozida, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg, dos veces al día), ranolazina, mizolastina, halofantrina;
- o dabigatrán, puesto que aumenta el riesgo de hemorragias;
- o triazolam, alprazolam y midazolam por vía oral, puesto que se puede ocasionar una sedación prolongada o aumentada y depresión respiratoria;

- o alcaloides tipo cornezuelo del centeno (por ejemplo, dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina y metilergometrina (metilergonovina), puesto que aumenta el riesgo de ergotismo y de otras reacciones adversas vasoespásticas graves;
- o lurasidona;
- o quetiapina, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad;
- o telitromicina y claritromicina, en pacientes con insuficiencia renal grave, puesto que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad y de prolongación del intervalo QT;
- o felodipina, nisoldipina, puesto que aumenta el riesgo de edema y de insuficiencia cardiaca congestiva;
- o colchicina, en pacientes con insuficiencia renal, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas graves;
- o irinotecán, a causa de una alteración en la metabolización de dicho medicamento;
- o everolimus, sirolimus (también conocido como rapamicina), a causa de un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos;
- o vardenafilo, en hombres de más de 75 años, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas;
- o paritaprevir/ombitasvir (ritonavir), puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas;
- o fesoterodina y solifenacina, en pacientes con insuficiencia renal;
- o tolvaptán, que se usa para tratar una enfermedad específica llamada “síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética”.

La lista anterior no es una lista completa de los compuestos que pueden interactuar con ketoconazol y provocar reacciones potencialmente mortales.

#### Medicamentos que afectan a la absorción de ketoconazol

Los medicamentos que afectan a la acidez gástrica perjudican a la absorción de ketoconazol (ver sección 4.4).

#### Efectos de otros medicamentos sobre la metabolización de ketoconazol

El ketoconazol se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Los medicamentos inductores de esta enzima, como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazida, nevirapina, mitotano y fenitoína, pueden reducir notablemente la biodisponibilidad de ketoconazol. Se recomienda no usar ketoconazol junto con inductores enzimáticos potentes.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, antivirales como ritonavir, darunavir potenciado con ritonavir, y fosamprenavir potenciado con ritonavir) pueden incrementar la biodisponibilidad de ketoconazol; hay que tener precaución a la hora de administrar de forma conjunta estos medicamentos con ketoconazol, y se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes, de cara a la detección de los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal. Se debe ajustar en consonancia la dosis de ketoconazol.

#### Efectos de ketoconazol sobre la metabolización de otros medicamentos

- El ketoconazol es un potente inhibidor de CYP3A4 y puede inhibir la metabolización de los medicamentos metabolizados por dicha enzima, lo que puede conducir a un aumento y/o una prolongación de los efectos de éstos, incluidas las reacciones adversas.
- De los datos obtenidos en estudios *in vitro* se desprende que el ketoconazol es un inhibidor de CYP1A2, y que no inhibe significativamente CYP 2A6 ni 2E1. No puede descartarse que el ketoconazol inhiba CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 y 2D6 a las concentraciones relevantes clínicamente.
- El ketoconazol puede inhibir el transporte de medicamentos por parte de la GP-p, lo que puede conducir a un aumento de la concentración plasmática de dichos medicamentos.
- En estudios realizados *in vitro*, el ketoconazol inhibe la BCRP (proteína asociada a resistencia en cáncer de mama). De la información disponible sobre la inhibición se desprende que no se puede excluir el riesgo de interacción con sustratos de BCRP a nivel sistémico con dosis muy altas de ketoconazol. Sin embargo, el ketoconazol puede ser un inhibidor de la BCRP a nivel intestinal, a las concentraciones relevantes clínicamente. Teniendo en cuenta que el ketoconazol se absorbe rápidamente, se debe posponer la toma de sustratos de la BCRP hasta 2 horas después de la toma de ketoconazol.

Tabla 1 Interacciones y recomendaciones para la administración conjunta.

En la siguiente tabla se presentan las interacciones entre el ketoconazol y otros medicamentos (el aumento se indica mediante “↑”, la reducción se indica mediante “↓”, y la no variación se indica mediante “↔”). Los grados de interacción que se indican a continuación no son valores absolutos y pueden depender de la dosis de ketoconazol administrada; muchos resultados notificados son los que aparecen tras la administración de una dosis de 200 mg de ketoconazol, y se puede esperar una interacción más intensa a una dosis más alta y/o tras un intervalo de dosificación más corto. La siguiente lista no es una lista completa de las interacciones entre el ketoconazol y otros medicamentos.

Medicamento, por área terapéutica	Efecto esperado sobre los niveles de medicamento	Recomendación para la administración conjunta
<b>Analgésicos opioides</b>		
Metadona	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de metadona	Contraindicada dado el aumento del riesgo de problemas cardiovasculares graves, incluidas la prolongación del QT y la torsade de pointes, o de depresión respiratoria o del SNC (ver sección 4.3).
Buprenorfina, vías IV y sublingual	Buprenorfina: AUC: ↑ x1,5 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,7	Seguimiento estrecho. Se debe ajustar la dosis de buprenorfina.
Alfentanilo, fentanilo	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de alfentanilo y fentanilo	Se recomienda realizar un seguimiento estrecho de los efectos adversos (depresión respiratoria, sedación). Puede ser necesario reducir la dosis de alfentanilo y fentanilo.
Oxicodona	Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de oxicodona	Seguimiento estrecho. Se puede ajustar la dosis de oxicodona.
<b>Antiarrítmicos</b>		
Disopiramida Quinidina Dronedarona	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de disopiramida y quinidina  La administración repetida de dosis diarias de 200 mg de ketoconazol provocó un aumento de x 17 de la exposición a la dronedarona	Contraindicada dado el riesgo de problemas cardiovasculares graves, incluida la prolongación del QT (ver sección 4.3).
Digoxina	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de digoxina	Se recomienda realizar un seguimiento estrecho de los niveles de digoxina.
<b>Anticoagulantes y antiplaquetarios</b>		
Dabigatrán	Dabigatrán: AUC: ↑ x2,6 C <sub>máx.</sub> : ↑ x2,5	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de hemorragias (ver sección 4.3).
Rivaroxabán	Rivaroxabán: AUC: ↑ x2,6 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,7	No recomendada, puesto que aumenta el riesgo de hemorragias.
Apixabán	Apixabán AUC: ↑ x2 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,6	No recomendada, puesto que aumenta el riesgo de hemorragias.

<b>Medicamento, por área terapéutica</b>	<b>Efecto esperado sobre los niveles de medicamento</b>	<b>Recomendación para la administración conjunta</b>
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ x2,2  La actividad farmacológica global del cilostazol aumenta un 35% cuando se administra de forma conjunta con ketoconazol.	Seguimiento estrecho. Se recomienda usar una pauta posológica de 50 mg de cilostazol dos veces al día, en combinación con Ketoconazole HRA.
Warfarina y otros medicamentos tipo cumarinas	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de warfarina	Seguimiento estrecho. Se recomienda realizar un seguimiento de la proporción normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés).
Edoxabán	AUC: ↑ x1,8 C <sub>máx</sub> : ↑ x1,8	La dosis de edoxabán debe reducirse cuando se usa de forma concomitante; consulte la ficha técnica de edoxabán.
<b><i>Anticonvulsivantes</i></b>		
Carbamazepina Fenitoína	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y fenitoína  Se prevé una posible ↓ de las concentraciones plasmáticas de ketoconazol. (inducción de la enzima CYP3A)	No recomendada. (Ver también “Efectos de otros medicamentos sobre la metabolización de Ketoconazole HRA”).
<b><i>Antidiabéticos</i></b>		
Repaglinida	Repaglinida: AUC: ↑ x1,2 C <sub>máx</sub> : ↑ x1,2	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de repaglinida.
Saxagliptina	Saxagliptina: AUC: ↑ x2,5 C <sub>máx</sub> : ↑ x1,6 Se asocia a una disminución de los valores correspondientes del metabolito activo	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de saxagliptina.
Tolbutamida	Tolbutamida: AUC: ↑ x 1,7	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de tolbutamida.
<b><i>Antiinfecciosos</i></b>		
Rifabutina Rifampicina Isoniazida	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de rifabutina. Se prevé una posible ↓ de las concentraciones plasmáticas de ketoconazol. (inducción de la enzima CYP3A4)	No recomendada. (Ver también “Efectos de otros medicamentos sobre la metabolización de Ketoconazole HRA”)
Telitromicina Claritromicina	Telitromicina: AUC: ↑ x2 C <sub>máx</sub> : ↑ x1,5 Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de claritromicina	No recomendada. Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave, dado el riesgo de prolongación del QT y de reacciones adversas hepáticas graves (ver sección 4.3).

<b>Medicamento, por área terapéutica</b>	<b>Efecto esperado sobre los niveles de medicamento</b>	<b>Recomendación para la administración conjunta</b>
Isavuconazol	AUC: ↑ x5 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,1	No recomendado dado el riesgo aumentado de reacciones adversas al isavuconazol; consulte la ficha técnica del isavuconazol.
Praziquantel	Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de praziquantel	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de praziquantel.
<b>Medicamentos contra las migrañas</b>		
Alcaloides tipo cornezuelo del centeno, como dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de los alcaloides tipo cornezuelo del centeno	Contraindicada dado el riesgo de ergotismo y de otras reacciones adversas vasoespásticas graves (ver sección 4.3).
Eletriptán	Eletriptán: AUC: ↑ x5,9 C <sub>máx.</sub> : ↑ x2,7	No recomendada.
<b>Antineoplásicos</b>		
Irinotecán	Irinotecán: AUC: ↑ x2,1	Contraindicada, a causa de una alteración en la metabolización de este medicamento (ver sección 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib: AUC: ↑ x1,5 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,5 Lapatinib: AUC: ↑ x3,6 Nilotinib: AUC: ↑ x3,0 Erlotinib: AUC: ↑ x1,9 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,7 Dasatinib: se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de Dasatinib Dabrafenib AUC: ↑ x1,7 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,3 Cabozantinib AUC: ↑ x1,4 C <sub>máx.</sub> : ↔	No recomendada, dado el riesgo de aumento de la exposición a estos medicamentos, y de prolongación del QT.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ x24 C <sub>máx.</sub> : ↑ x29	No recomendada, ya que puede aumentar la toxicidad asociada a ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib: AUC: ↑ x3,2 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,4	No recomendada, dado el riesgo de prolongación del intervalo QT y de reacciones adversas hepáticas graves.  Seguimiento de la prolongación del QT si se usa de forma concomitante.

<b>Medicamento, por área terapéutica</b>	<b>Efecto esperado sobre los niveles de medicamento</b>	<b>Recomendación para la administración conjunta</b>
Bortezomib Busulfán Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ x1,4 Imatinib: AUC: ↑ x1,4 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,3 Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de docetaxel Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de busulfán Cabazitaxel AUC: ↑ x1,3	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de cada uno de estos medicamentos.
Paclitaxel	Paclitaxel: No se observaron cambios en la concentración plasmática con concentrado de paclitaxel. No se han realizado estudios con nanopartículas unidas a albúmina.	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de paclitaxel.
Vincristina, vinblastina (alcaloides de la vinca)	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca	Seguimiento estrecho, ya que puede ocasionar una aparición más temprana y/o una mayor gravedad de los efectos adversos.
<b><i>Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos</i></b>		
Triazolam Alprazolam Midazolam, vía oral	AUC: se han observado ↑ C <sub>máx.</sub> : se han observado ↑	Contraindicada dado el riesgo de una posible sedación prolongada o aumentada, así como de depresión respiratoria (ver sección 4.3).
Lurasidona	Lurasidona: AUC: ↑ x9 C <sub>máx.</sub> : ↑ x6	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.3).
Pimozida	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de pimozida.	Contraindicada dado el riesgo de problemas cardiovasculares graves, incluida la prolongación del QT (ver sección 4.3).
Sertindol	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de sertindol.	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de prolongación del QT (ver sección 4.3).
Quetiapina	Quetiapina: AUC: ↑ x6,2 C <sub>máx.</sub> : ↑ x3,4	Contraindicada, puesto que puede aumentar la toxicidad asociada a la quetiapina (ver sección 4.3).
Haloperidol	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de haloperidol.	No recomendada, dado el aumento del riesgo de prolongación del QT y de aparición de síntomas extrapiramidales. Puede resultar necesario reducir la dosis de haloperidol.
Reboxetina	Reboxetina: AUC: ↑ x1,5 de ambos enantiómeros	No recomendada, dado el estrecho margen terapéutico de la reboxetina.
Midazolam, vía IV	Midazolam: AUC: ↑ x1,6	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis IV de midazolam.

<b>Medicamento, por área terapéutica</b>	<b>Efecto esperado sobre los niveles de medicamento</b>	<b>Recomendación para la administración conjunta</b>
Buspirona	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de buspirona.	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de buspirona.
Aripiprazol	Aripiprazol: AUC: ↑ x1,6 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,4	Seguimiento estrecho. Se debe reducir la dosis de aripiprazol a aproximadamente la mitad de la dosis recetada.
Risperidona	Posible ↑ en el AUC de la risperidona	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de risperidona.
<b>Medicamentos antivirales</b>		
Saquinavir (saquinavir/ritonavir, 1000/100 mg, dos veces al día)	Saquinavir: AUC: ↔ C <sub>máx.</sub> : ↔ Ketoconazol AUC: ↑ x2,7 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,5 (inducción de la enzima CYP3A4 por el ritonavir)	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de prolongación del QT (ver sección 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ x2,2 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,7  Ombitasvir: AUC: ↑ x1,3 C <sub>máx.</sub> : ↔  Ketoconazol: AUC: ↑ x2,1 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,1 t <sub>1/2</sub> : ↑ x4	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.3).
Nevirapina	Ketoconazol: AUC: ↓ x0,28 C <sub>máx.</sub> : ↓ x0,56 Nevirapina: niveles plasmáticos: ↑ de x1,15 a x1,28 comparado con los controles históricos  (inducción de la enzima CYP3A)	No recomendada
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ x5 C <sub>máx.</sub> : ↑ x3,4	Seguimiento estrecho. Se debe reducir la dosis de Maraviroc a: 150 mg, dos veces al día.
Indinavir	Indinavir (600 mg, tres veces al día): AUC= x0,8 C <sub>min.</sub> : ↑ x1,3 (frente a indinavir 800 mg, tres veces al día, administrado por sí solo)	Seguimiento estrecho. Se debe plantear la posibilidad de reducir la dosis de indinavir a 600 mg cada 8 horas.

<b>Medicamento, por área terapéutica</b>	<b>Efecto esperado sobre los niveles de medicamento</b>	<b>Recomendación para la administración conjunta</b>
Ritonavir	Ketoconazol: AUC: ↑ x3,4 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,6  (inhibición de la enzima CYP3A)	Se debe plantear una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se administra de forma conjunta éste con ritonavir pautado como antirretroviral o como mejorador de la farmacocinética. (Ver también “Efectos de otros medicamentos sobre la metabolización de Ketoconazole HRA”).
<b><i>Betabloqueantes</i></b>		
Nadolol	Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de nadolol	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de nadolol.
<b><i>Bloqueantes de los canales del calcio</i></b>		
Felodipina Nisoldipina	AUC: se han observado ↑ C <sub>máx.</sub> : se han observado ↑	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de edema y de insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.3).
Otras dihidropiridinas Verapamilo	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de las dihidropiridinas y de verapamilo.
<b><i>Medicamentos destinados al sistema cardiovascular, medicamentos varios</i></b>		
Ranolazina	Ranolazina: AUC: ↑ de x3,0 a x3,9	Contraindicada dada la posibilidad de problemas cardiovasculares graves, incluida la prolongación del QT (ver sección 4.3).
Bosentán	Bosentán: AUC: ↑ x2 C <sub>máx.</sub> : ↑ x2	No recomendada, dada la posibilidad de hepatotoxicidad (ver sección 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ x1,8	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de aliskiren.
<b><i>Diuréticos</i></b>		
Eplerenona	Eplerenona: AUC: ↑ x5,5	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de hiperpotasiemia y de hipotensión (ver sección 4.3).
<b><i>Medicamentos destinados al aparato gastrointestinal</i></b>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ x5	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de aprepitant.
Domperidona	Domperidona: AUC: ↑ x3,0 C <sub>máx.</sub> : ↑ x3,0	No recomendada, puesto que aumenta el riesgo de prolongación del QT.
Naloxegol	Naloxegol: AUC: ↑ x12,9 C <sub>máx.</sub> : ↑ x9,6	No recomendado.

<b>Medicamento, por área terapéutica</b>	<b>Efecto esperado sobre los niveles de medicamento</b>	<b>Recomendación para la administración conjunta</b>
<b><i>Inmunosupresores</i></b>		
Everolimus Sirolimus (rapamicina)	Everolimus: AUC: ↑ x15,3 C <sub>máx.</sub> : ↑ x4,1 Sirolimus (rapamicina): AUC: ↑ x10,9 C <sub>máx.</sub> : ↑ x4,4	Contraindicada, a causa del gran aumento de las concentraciones de estos medicamentos (ver sección 4.3).
Temsirolimus  Tacrolimus Ciclosporina Budesonida Ciclesonida	Temsirolimus: AUC: ↔ C <sub>máx.</sub> : ↔ Metabolito activo de la ciclesonida: AUC: ↑ x3,5  Resto de estos medicamentos: se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos	No recomendada a menos que sea necesaria. Puede ser necesario realizar un seguimiento estrecho de estos medicamentos y ajustar las dosis.
Dexametasona, fluticasona, metilprednisolona	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de estos medicamentos.
<b><i>Hipolipemiantes</i></b>		
Lovastatina, simvastatina, atorvastatina*	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos	Contraindicada, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad en la musculatura esquelética, incluida la rabdomiolisis (ver sección 4.3).
<b><i>Medicamentos destinados al aparato respiratorio</i></b>		
Salmeterol	Salmeterol: AUC: ↑ x15 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,4	No recomendada, puesto que aumenta el riesgo de prolongación del QT.
<b><i>Medicamentos destinados al sistema urinario</i></b>		
Fesoterodina Tolterodina Solifenacina	Metabolito activo de la fesoterodina: AUC: ↑ x2,3 C <sub>máx.</sub> : ↑ x2,0  Solifenacina: AUC: ↑ x3,0  Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de tolterodina	No recomendada, puesto que aumenta el riesgo de prolongación del QT. La fesoterodina y la solifenacina están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.3).
<b><i>Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)</i></b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafilo	Tadalafil: AUC: ↑ x4 C <sub>máx.</sub> : ↑ x1,2  Vardenafilo: AUC: ↑ x10 C <sub>máx.</sub> : ↑ x4  Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de sildenafil	No recomendada, puesto que aumenta el riesgo de eventos adversos.  El vardenafilo está contraindicado en hombres de más de 75 años (ver sección 4.3).

<b>Medicamento, por área terapéutica</b>	<b>Efecto esperado sobre los niveles de medicamento</b>	<b>Recomendación para la administración conjunta</b>
<b>Otros</b>		
Tolvaptán	Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de tolvaptán	Contraindicada, a causa del aumento de las concentraciones plasmáticas (ver sección 4.3).
Mizolastina Halofantrina	Posible ↑ de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos	Contraindicada dada la posibilidad de problemas cardiovasculares graves, incluida la prolongación del QT (ver sección 4.3).
Colchicina	Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de colchicina	No recomendada, dada la posibilidad de un aumento de la toxicidad asociada a la colchicina (ver sección 4.3). Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet: AUC: ↑ x2 C <sub>máx.</sub> : ↑ x2	Seguimiento estrecho. Puede ser necesario ajustar las dosis de cinacalcet.
Ebastina	Se han observado ↑ de las concentraciones plasmáticas de ebastina	No recomendada, puesto que aumenta el riesgo de prolongación del QT.

\* La rosuvastatina no es sustrato de la CYP 3A4. El ketoconazol no produjo cambio alguno en la farmacocinética de la rosuvastatina; por eso, es improbable que la administración conjunta de ketoconazol y rosuvastatina aumente el riesgo de toxicidad de la rosuvastatina. Otras estatinas que no son sustratos de la CYP3A4 (como pravastatina y fluvastatina) pueden administrarse de forma conjunta con ketoconazol.

#### Otras interacciones

Se han notificado casos excepcionales de una reacción, parecida a la del disulfiram, al administrar de forma conjunta ketoconazol con alcohol; dicha reacción está caracterizada por rubor, erupción, edema periférico, náuseas y cefalea. Todos los síntomas remitieron por completo en el espacio de unas pocas horas.

Se recomienda no administrar de forma conjunta ketoconazol y pasireotida, ya que la combinación resultante puede conducir a una prolongación del QT en pacientes con trastornos conocidos del ritmo cardíaco.

No hay indicios de los que se desprenda que existe una interacción entre ketoconazol y otros inhibidores de la esteroidogénesis (por ejemplo, metirapona).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de ketoconazole en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los datos preclínicos muestran que ketoconazol atraviesa la placenta y es teratogénico. El ketoconazol está contraindicado durante el embarazo y no se debe usar en mujeres en edad fértil que no empleen un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.3).

### Lactancia

Puesto que el ketoconazol se excreta en la leche materna, las madres en tratamiento con Ketoconazole HRA no deben dar el pecho al bebé (ver sección 4.3).

## Fertilidad

En estudios realizados animales se ha observado que el ketoconazol tiene efectos sobre los parámetros reproductivos masculinos y femeninos (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de ketoconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe advertir a los pacientes que es posible que aparezcan mareo y somnolencia (ver sección 4.8), y se les debe aconsejar que no conduzcan y que no manejen máquinas si aparecen dichos síntomas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son insuficiencia suprarrenal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, prurito, erupción, y aumento de los niveles de enzimas hepáticas.

La reacción adversa más grave es la hepatotoxicidad, principalmente la toxicidad hepatocelular aguda, aunque también pueden aparecer lesiones colestásicas o un patrón de toxicidad mixto. Se debe realizar un seguimiento de los niveles de ASAT, ALAT, gammaGT, bilirrubina y fosfatasa alcalina a intervalos frecuentes durante el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de ketoconazol, con arreglo a la literatura publicada y al uso de ketoconazol como tratamiento antifúngico.

Las reacciones adversas incluidas en la Tabla 2 se clasifican conforme a la Clasificación de órganos del sistema MedDRA. Los intervalos de frecuencia se definen de conformidad con la siguiente convención: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Tabla 2: Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio más importantes notificadas en la literatura en pacientes adultos y adolescentes*

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes	Trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Problemas alérgicos, incluidos el shock anafiláctico, la reacción anafilactoide y la reacción anafiláctica y el angioedema
<i>Trastornos endocrinos</i>	Frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuencia no conocida	Intolerancia al alcohol, anorexia, aumento del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia no conocida	Insomnio, nerviosismo

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Cefalea, mareo, somnolencia Aumento de la presión intracraneal (papiloedema, abultamiento de las fontanelas), parestesia
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuencia no conocida	Fotofobia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuencia no conocida	Hemorragias nasales
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes Frecuencia no conocida	Náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea Dispepsia, flatulencia, decoloración de la lengua, sequedad de boca, disgeusia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes Raras	Pruebas de la función hepática anormales Hepatotoxicidad grave, que incluye ictericia, hepatitis, necrosis hepática, cirrosis hepática, insuficiencia hepática e incluso casos que hacen necesario un trasplante hepático o que conducen a la muerte
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Prurito, erupción Urticaria, alopecia Fotosensibilidad, eritema multiforme, dermatitis, eritema, xeroderma
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuencia no conocida	Mialgia, artralgia
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuencia no conocida	Alteraciones menstruales, azoospermia, disfunción eréctil, ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes Muy raras Frecuencia no conocida	Astenia Pirexia Edema periférico, malestar, sofocos
<i>Exploraciones complementarias</i>	Muy frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles de enzimas hepáticas Disminución del recuento plaquetario Disminución transitoria de las concentraciones de testosterona

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Hepatotoxicidad*

Es raro que el tratamiento con ketoconazol ocasione toxicidad hepática grave (1/15.000). Se han observado lesiones hepatocelulares agudas, principalmente en forma de lesión colestásica o como patrón de toxicidad mixto. Se han notificado casos mortales, especialmente cuando se prosigue con el tratamiento pese a la elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Se observaron aumentos de los niveles de enzimas hepáticas ( $\leq 5N$  y  $> 5N$ ) en un  $\sim 13,5\%$  y un  $\sim 2,5\%$  de los pacientes, respectivamente, que aparecían principalmente

dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Los niveles de enzimas hepáticas volvieron a la normalidad dentro de un plazo de 2-12 semanas posterior a una reducción de la dosis o de la interrupción del tratamiento con ketoconazol. La hepatotoxicidad no parece ser dependiente de la dosis. Al plantearse un tratamiento con ketoconazol se deben tener en cuenta todos los posibles factores de hepatotoxicidad asociados, y detectarse todo nivel anormal de las enzimas hepáticas, antes del inicio del tratamiento. El ketoconazol no se debe administrar si los niveles de enzimas hepáticas están en más del doble del límite superior de normalidad; tampoco se debe administrar junto con otros medicamentos hepatotóxicos. Se debe realizar un seguimiento de los niveles de enzimas hepáticas una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento y, después, una vez al mes durante 6 meses. En caso de detectarse un aumento de los niveles de enzimas hepáticas que sea inferior a 3 veces el límite superior de normalidad, se debe realizar un seguimiento más estrecho de la función hepática, así como reducirse la dosis diaria en al menos 200 mg. En caso de que el aumento de los niveles de enzimas hepáticas sea más de 3 veces el límite superior de normalidad, se debe detener inmediatamente el tratamiento con ketoconazol, que no se debe reanudar, dado el riesgo de toxicidad hepática grave.

#### *Insuficiencia suprarrenal*

Puede aparecer insuficiencia suprarrenal en pacientes en tratamiento con ketoconazol y sin reemplazo de corticoesteroides (pauta para bloqueo exclusivamente) o si la terapia de reemplazo de corticoesteroides es insuficiente (pacientes tratados con la pauta para bloqueo y reemplazo). Hay que hacer un seguimiento de los pacientes, así como informarles acerca de los signos y síntomas asociados al hipocortisolismo (debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiperpotasiemia, hiponatremia o hipoglucemia). La insuficiencia suprarrenal se puede detectar mediante seguimiento y evaluación clínica periódicos de los niveles de cortisol en plasma/suero o en saliva. En caso de insuficiencia suprarrenal, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Ketoconazole HRA o reducirse la dosis y, si es necesario, añadirse una terapia de reemplazo de corticoesteroides.

#### Población pediátrica

La frecuencia de la hepatotoxicidad podría ser mayor en adolescentes que en adultos. En la literatura publicada se constata que, de entre 24 pacientes pediátricos tratados con ketoconazol, en dos de ellos apareció hepatotoxicidad grave. En una niña de 14 años tratada contra el síndrome de Cushing con ketoconazol 200 mg dos veces al día, aparecieron, un mes después, ictericia, fiebre, anorexia, náuseas y vómitos. Se detuvo el tratamiento con ketoconazol, pero su salud se deterioró rápidamente y murió. En una niña de 17 años tratada con ketoconazol 1200 mg/día para un carcinoma suprarrenal con metástasis hepática, apareció función hepática alterada a los 22 días. Tras retirársele el ketoconazol, los niveles de enzimas hepáticas volvieron a la normalidad en un plazo de 3 semanas (sección 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### **4.9 Sobredosis**

No se conoce antídoto alguno contra ketoconazol. La dosis máxima que se ha usado para el tratamiento del síndrome de Cushing es de 1600 mg/día.

En caso de sobredosis accidental, el tratamiento consiste en medidas de apoyo. Se puede realizar un lavado gástrico dentro de la primera hora siguiente a la ingestión y, si se considera adecuado, se puede administrar carbón activado.

En caso de que de los signos existentes se concluya que puede haber una insuficiencia suprarrenal, además de las medidas generales destinadas a eliminar el medicamento y reducir su absorción, se debe administrar inmediatamente una dosis de 100 mg de hidrocortisona, junto con infusiones de solución salina y glucosa. Resultará necesario efectuar una vigilancia estrecha: debe realizarse un seguimiento de la tensión sanguínea y del equilibrio de líquidos y electrolitos, durante unos cuantos días.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTÉMICO, Anticorticosteroides; código ATC: H02CA03

### Mecanismo de acción

El ketoconazol es un inhibidor de la esteroidogénesis. Es un derivado del imidazol y un potente inhibidor de la síntesis de cortisol, gracias a la capacidad que tiene de inhibir varias enzimas del citocromo P450 en las glándulas suprarrenales. El ketoconazol inhibe principalmente la actividad de la 17- $\alpha$ -hidroxilasa; también inhibe los pasos de 11-hidroxilación y, a dosis más altas, inhibe la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol. Por lo tanto, el ketoconazol es un inhibidor de la síntesis de cortisol y de aldosterona. Además, el ketoconazol es un potente inhibidor de la síntesis de andrógenos; inhibe la actividad de la C17-20 liasa en las glándulas suprarrenales y en las células de Leydig.

Aparte de su efecto de bloqueo de las glándulas suprarrenales, es posible que el ketoconazol también ejerza efectos directos sobre las células de tumor corticotrópico en los pacientes con síndrome de Cushing.

### Eficacia clínica y seguridad

Se ha descrito la eficacia y la seguridad del ketoconazol en el tratamiento del síndrome de Cushing (de cualquier origen) mediante varios estudios retrospectivos, análisis de tablas e informes de caso publicados. Para evaluar la eficacia del tratamiento se usó el control de los niveles de cortisol, en suero/plasma o en orina, y se evaluaron asimismo los síntomas clínicos del síndrome de Cushing. Se ha tratado con ketoconazol a más de 800 pacientes, con variaciones en la duración y las modalidades del tratamiento. Se trató a unos 200 pacientes durante más de 6 meses; a algunos de ellos, se les trató durante varios años.

Los niveles de cortisol libre en orina (CLO) se normalizaron en alrededor de un 50% de los pacientes tratados con ketoconazol. Los porcentajes de respuesta oscilaron entre el 43% y el 80% dependiendo del estudio concreto y de los criterios que se emplearon para definir el concepto "respuesta". Con ketoconazol, se logró una reducción superior al 50% de los niveles de CLO en comparación con los niveles previos al tratamiento en alrededor de un 75% de los pacientes .

### *Tratamiento combinado*

Se ha usado ketoconazol como tratamiento único y en combinación con otros medicamentos, principalmente la metirapona, en pacientes con mayor severidad del síndrome o en pacientes que no responden del todo a un único principio activo o en quienes resulta necesario reducir la dosis de al menos uno de los medicamentos a fin de mejorar la tolerabilidad. También se ha usado junto con otros tipos de terapias, incluidas las intervenciones quirúrgicas y la irradiación de la pituitaria. En general, ketoconazol ha mostrado que es un medicamento eficaz para normalizar los niveles de cortisol en el síndrome de Cushing de cualquier origen y, si es bien tolerado, el tratamiento con ketoconazol se puede mantener durante un período prolongado.

### *Fenómeno de escape*

En el 10% - 15%, aproximadamente, de los pacientes tratados con ketoconazol, se observa un "fenómeno de escape", lo que subraya la necesidad de realizar un seguimiento clínico y bioquímico a largo plazo de estos pacientes. Si aparece este tipo de fenómeno, puede resultar necesario aumentar la dosis a fin de mantener los niveles de cortisol dentro del intervalo normal.

### **Uso en el síndrome de Cushing**

Está disponible en la literatura la información referente a 535 pacientes con síndrome de Cushing tratados con ketoconazol, así como 13 notificaciones de casos individuales. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en varios centros franceses, se realizó un seguimiento de 200 pacientes con síndrome de Cushing, entre 1995 y 2012. En la última visita, en 78 pacientes (el 49,3%) la enfermedad estaba controlada, en 37 pacientes (el 23,4%) se tenía un control parcial – y, como mínimo, se había logrado una reducción del 50% en los niveles de cortisol libre en orina (CLO) (sin normalización) –, y en 43 pacientes (el 27,2%), los niveles de CLO no habían cambiado. En el último seguimiento realizado, los signos clínicos habían mejorado en 74/134 pacientes

(el 55,2%): la hipertensión, en 36/90 pacientes (el 40%), la hipopotasiemia, en 10/26 pacientes (el 38,4%), y la *diabetes mellitus*, en 23/39 pacientes (el 59%).

### **Uso en el síndrome de secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH)**

Se evaluaron los datos referentes a 91 pacientes con síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH tratados con ketoconazol, así como 18 notificaciones de casos individuales. En un estudio canadiense, de 12 pacientes evaluables (de un total de 15), se observó una reducción de los niveles de cortisol libre en orina en 10 de ellos, aunque únicamente en cinco se logró una remisión completa con dosis de ketoconazol de 400 a 1200 mg/día. Se produjo una mejoría clínica de la hipopotasiemia, la alcalosis metabólica, la *diabetes mellitus* y la hipertensión, incluso en ausencia de una respuesta hormonal completa.

### **Uso en el síndrome de Cushing independiente de ACTH**

Está disponible en la literatura la información referente a 17 pacientes con tumores suprarrenales, así como a 2 pacientes con hiperplasia corticosuprarrenal nodular primaria (NAH, por sus siglas en inglés), tratados con ketoconazol; también están disponibles 17 notificaciones de caso individuales de pacientes con tumores benignos o malignos o con NAH, así como de 2 casos pediátricos del síndrome de McCune-Albright. Tras el inicio del tratamiento se observó una mejoría de los síntomas clínicos de la mayoría de los pacientes. No obstante, en los pacientes con carcinoma corticosuprarrenal, la mejoría del hipercortisolismo con ketoconazol fue, en algunos casos, limitada.

### Población pediátrica

Está disponible en la literatura la información referente a 24 pacientes pediátricos con síndrome de Cushing endógeno tratados con ketoconazol; de ellos, 16 tenían más de 12 años y 8 tenían menos de 12 años.

Con el tratamiento con ketoconazol en los pacientes pediátricos se logró, en la mayoría de los casos, normalizar los niveles de cortisol libre en orina y obtener una mejoría clínica, incluida la recuperación de la velocidad de crecimiento y la función gonadal, así como la normalización de la tensión sanguínea, de los síntomas del síndrome de Cushing, y de la pérdida de peso. Las dosis que se usaron en los adolescentes de más de 12 años fueron similares a las usadas en pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El ketoconazol es un principio activo débilmente dibásico y, por eso, precisa de acidez para su disolución y absorción. Se alcanzan, en un plazo de 1 a 2 horas, concentraciones plasmáticas pico (máximas) medias de 3,5 µg/ml aproximadamente, tras la administración por vía oral de una sola dosis de 200 mg, tomada con alimento. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC (área bajo la curva) aumentan más que proporcionalmente con la dosis. En el estado estacionario, se notificaron concentraciones pico medias de 1,7 µg/ml a 15,6 µg/ml correspondientes a dosis diarias totales de 200 mg a 1200 mg.

### Distribución

*In vitro*, la unión a proteínas plasmáticas es de en torno a un 99%, principalmente a la fracción albúmina. El ketoconazol se distribuye ampliamente por los tejidos; no obstante, sólo una proporción despreciable de ketoconazol llega al líquido cefalorraquídeo.

### Biotransformación

El ketoconazol es metabolizado ampliamente, formándose gran cantidad de metabolitos inactivos. En estudios llevados a cabo *in vitro*, se ha demostrado que CYP3A4 es la principal enzima que participa en la metabolización del ketoconazol.

Las principales vías metabólicas identificadas son la oxidación y la degradación de los anillos de imidazol y piperazina, la O-desalquilación oxidativa y la hidroxilación aromática.

El ketoconazol es un potente inhibidor de CYP3A4 y de la GP-p. No se ha demostrado que el ketoconazol induzca su propia metabolización.

## Eliminación

La eliminación del plasma es bifásica, con una semivida de 2 horas durante las primeras 10 horas y, después, de 8 horas. La semivida del ketoconazol aumenta con la dosis y con la duración del tratamiento. A dosis > 400 mg/día, se han notificado semividas de 3 a 10 horas. En torno al 13% de la dosis se excreta en la orina, y de dicha excreción, el 2% - 4% es el medicamento sin modificación alguna. La principal vía de excreción es la biliar y, de allí, al tracto intestinal.

## Población especial

### *Población pediátrica*

De la cantidad de datos limitada de que se dispone se concluye que los parámetros farmacocinéticos (AUC,  $C_{\text{máx}}$  y semivida) de ketoconazol a dosis de 5 a 10 mg/kg/día, correspondientes aproximadamente a dosis diarias de 200-800 mg, son similares en las poblaciones pediátrica y adulta.

### *Insuficiencia renal*

La farmacocinética del ketoconazol no fue significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia renal, comparada con la de los sujetos sanos.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha realizado una evaluación formal del efecto de la edad sobre la farmacocinética de ketoconazol, y no hay información de la que se desprenda que resulte necesario un ajuste concreto de las dosis en esta población.

Los datos *in vitro* indican que el ketoconazol es un potente inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 y OCT2, y en menor medida de OAT1 y BSEP. No se puede excluir la inhibición de estos distintos transportadores a concentraciones clínicamente relevantes de ketoconazol.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han determinado las características toxicológicas del ketoconazol, a partir de estudios de larga duración en ratas y perros.

Se notificaron fragilidad ósea y extremidades rotas en ratas, pero estos posibles efectos no se observaron en otras especies.

De manera acorde a la acción farmacológica del ketoconazol, se observaron efectos sobre las glándulas suprarrenales y sobre las gónadas en ratas y perros.

Se notificaron niveles elevados de las enzimas hepáticas y cambios histológicos en el hígado, consistentes en una acumulación de lipofuscina en los hepatocitos, asociada a la dosis, en ratas y perros, tras la administración repetida de ketoconazol.

Los estudios sobre electrofisiología llevados a cabo, han mostrado que el ketoconazol inhibe el componente de activación rápida de la corriente rectificadora retardada de potasio del corazón, así como que prolonga la duración del potencial de acción, y que es posible que prolongue el intervalo QT. Sin embargo, no se registró modificación alguna del ECG en perros a dosis diarias de hasta 40 mg/kg, administradas durante 12 meses.

El ketoconazol no fue genotóxico *in vitro* ni *in vivo*. No obstante, no se determinó adecuadamente su potencial genotóxico a la pauta posológica propuesta para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno. El ketoconazol no es carcinogénico.

En estudios sobre la reproducción, el ketoconazol alteró la fertilidad en machos y hembras. A dosis de 25 mg/kg y superiores, aparecieron anomalías espermáticas en ratas y perros macho, y la fertilidad en ratas disminuyó. A dosis de hasta 40 mg/kg, no ejerció efecto alguno sobre la fertilidad en ratas hembra, pero a dosis de 75 mg/kg y superiores, se redujo el porcentaje de gestaciones y el número de lugares de implantación. A dosis de 80 mg/kg y 160 mg/kg, inhibió la ovulación en ratas inmaduras. A dosis de 40 mg/kg/día y superiores, el ketoconazol produce indicios de embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y conejos. Los principales efectos teratógenos observados fueron anomalías esqueléticas, incluidos paladar hendido, braquidactilia,

ectrodactilia y sindactilia. El tratamiento de ratas infantiles y juveniles durante 30 días, con inicio del mismo a los 21 días de edad, retrasó la aparición de la pubertad. No se puede descartar que el ketoconazol tenga efectos sobre la reproducción humana.

De los estudios llevados a cabo en ratas y cobayas gestantes con <sup>3</sup>H-ketoconazol se desprende que el ketoconazol atraviesa la placenta.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Almidón de maíz  
Lactosa monohidrato  
Povidona  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/aluminio con 10 comprimidos.  
Cajas que contienen 60 comprimidos (6 blísters de 10 comprimidos).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/965/001

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

Fecha de la primera autorización: 19 de noviembre 2014  
Fecha de la última renovación: {DD/mes/AAAA}

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 avenue du Midi  
63800 Courron d'Auvergne  
Francia

o

Polfarmex S.A.  
ul. Jozefow 9  
99-300 Kutno  
Polonia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): un registro multi-país, con el objetivo de recopilar información clínica sobre pacientes con síndrome de Cushing expuestos a ketoconazol (preferiblemente, usando el Registro Europeo existente sobre el síndrome de Cushing (ERCUSYN), cuando resulte factible), a fin de evaluar las pautas de uso del medicamento y de documentar la seguridad (por ejemplo, hepatotoxicidad, prolongación del QT) y la eficacia del ketoconazol	Presentación anual

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ketoconazole HRA 200 mg comprimidos  
ketoconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 200 mg de ketoconazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa.  
Para más información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/965/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ketoconazole HRA

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ketoconazole HRA 200 mg comprimidos  
ketoconazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

HRA Pharma Rare Diseases

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Ketoconazole HRA 200 mg comprimidos** ketoconazol

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Ketoconazole HRA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ketoconazole HRA
3. Cómo usar Ketoconazole HRA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ketoconazole HRA
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Ketoconazole HRA y para qué se utiliza**

Ketoconazole HRA es un medicamento que contiene el principio activo ketoconazol con actividad anticorticosteroide. Se usa para tratar el síndrome de Cushing endógeno (cuando el cuerpo produce una cantidad excesiva de cortisol) en adultos y en adolescentes de más de 12 años.

El síndrome de Cushing está ocasionado por un exceso de producción de una hormona llamada cortisol, que es producida por las glándulas suprarrenales. Ketoconazole HRA tiene la capacidad de bloquear la actividad de las enzimas responsables de la síntesis de cortisol y, por eso, tiene la capacidad de reducir el exceso de producción de cortisol por el organismo y de aliviar los síntomas del síndrome de Cushing.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ketoconazole HRA**

##### **No use Ketoconazole HRA**

- si es alérgico al ketoconazol y/o a cualquier medicamento antifúngico imidazólico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene problemas de hígado
- si está embarazada
- si está dando el pecho a su bebé
- si tiene antecedentes de un latido irregular del corazón
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - ciertos medicamentos para reducir los niveles de colesterol en sangre: simvastatina, atorvastatina, lovastatina

- ciertos medicamentos para el corazón: epleronona, dronedarona, disopiramida, felodipina, nisoldipina, ranolazina
- ciertos medicamentos que se usan para tratar el paludismo (la malaria): quinidina, halofantrina
- ciertos medicamentos que se usan para tratar trastornos graves de la salud mental y la depresión grave: pimozida, sertindol, lurasidona, quetiapina
- ciertos medicamentos que se usan contra las alergias: mizolastina
- dabigatrán: un medicamento que se usa para prevenir la formación de coágulos sanguíneos
- ciertos medicamentos que se usan para ayudar a dormir y contra la ansiedad: triazolam, alprazolam, midazolam (tomados por la boca)
- ciertos medicamentos que se usan contra la migraña: dihidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina o metilergometrina (metilergonovina)
- ciertos medicamentos que se usan contra el cáncer: irinotecán, everolimus
- sirolimus: se usa para evitar que el cuerpo rechace un trasplante de riñón
- tolvaptán: se usa para tratar una enfermedad concreta llamada “síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética”
- vardenafilo, en hombres de más de 75 años: se usa para tratar la disfunción eréctil en hombres adultos
- ciertos medicamentos contra el VIH: saquinavir/ritonavir, saquinavir
- ciertos medicamentos para tratar la hepatitis C a largo plazo (crónica) (una enfermedad infecciosa que afecta al hígado, provocada por el virus de la hepatitis C): Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)
- metadona: se usa para tratar la adicción a las drogas
- En pacientes con trastornos renales:
  - colchicina: se usa para tratar la gota
  - fesoterodina y solifenacina: se usan para tratar los síntomas de una vejiga urinaria demasiado activa
  - telitromicina y claritromicina: se usan para combatir infecciones

No use Ketoconazole HRA si está tomando alguno de los medicamentos mencionados. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Ketoconazole HRA.

## Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Ketoconazole HRA.

### *Enfermedades del hígado*

Si tiene antecedentes de una enfermedad del hígado, consulte a su médico. Se le deben realizar pruebas de las enzimas del hígado con regularidad antes del comienzo del tratamiento, y una vez a la semana durante el primer mes siguiente al comienzo del tratamiento con Ketoconazole HRA, y luego una vez al mes durante 6 meses, porque hay un riesgo de toxicidad hepática grave. Si su médico aumenta la dosis diaria de ketoconazol, le volverán a hacer ese tipo de pruebas. **Si no se encuentra bien o sufre síntomas como falta de apetito, náuseas, vómitos, fatiga, ictericia (un color amarillento en la piel y en los ojos), dolor abdominal u orina oscura, debe dejar de usar Ketoconazole HRA y hablar inmediatamente con su médico.**

### *Forma de dosificación concreta*

Si está recibiendo un tratamiento simultáneo de reemplazo de glucocorticoides al mismo tiempo que el tratamiento con Ketoconazole HRA, su médico debe informarle sobre cómo adaptar las dosis del tratamiento reemplazo de glucocorticoides cuando usted padezca estrés o se someta a una operación o tenga una infección. Además, debe recibir una tarjeta para emergencias y un conjunto de glucocorticoides de emergencia.

### *Función suprarrenal*

Se realizará un seguimiento de su función suprarrenal a intervalos regulares, porque es lo que establecen los protocolos de seguimiento del tratamiento del síndrome de Cushing y porque puede aparecer insuficiencia suprarrenal durante el tratamiento. Si tiene síntomas como debilidad, fatiga, pérdida de apetito, náuseas, vómitos o tensión sanguínea baja, hable inmediatamente con su médico.

### *Enfermedades del corazón*

Ketoconazole HRA puede cambiar la manera en la que late el corazón; eso puede llegar a ser grave. **Si tiene palpitaciones o latidos cardiacos irregulares durante el tratamiento, hable inmediatamente con su médico.**

#### *Trastornos inflamatorios/autoinmunes coexistentes*

Informe a su médico si padece un trastorno autoinmune; así le podrá supervisar con un mayor cuidado.

#### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no está recomendado para niños de menos de 12 años, porque no hay información sobre el uso en esos pacientes.

#### **Otros medicamentos y Ketoconazole HRA**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. **Hay algunos medicamentos que no se deben usar con Ketoconazole HRA (ver sección 2).** Si está usando Ketoconazole HRA con otros medicamentos, pida más información a su médico o farmacéutico.

Los siguientes son medicamentos que pueden interaccionar con Ketoconazole HRA:

- pasireotida, otro medicamento que se usa para tratar una subvariante del síndrome de Cushing, ya que pueden aparecer efectos adversos graves en los pacientes que tienen trastornos cardiacos
- medicamentos tomados por la boca que previenen la formación de coágulos de sangre: rivaroxabán, apixabán, edoxabán, cilostazol, warfarina y otros medicamentos de tipo cumarinas
- medicamentos contra el VIH como maraviroc, indinavir, nevirapina, ritonavir
- ciertos medicamentos que se usan contra el cáncer, como busulfán, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paclitaxel, vincristina, vinblastina, cabozantinib, dabrafenib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- ciertos medicamentos que se usan para combatir infecciones: rifabutina, telitromicina, rifampicina, isoniazida, claritromicina, isavuconazol
- ciertos antidiabéticos: repaglinida, saxagliptina, tolbutamida
- ciertos medicamentos que se usan para tratar trastornos mentales: buspirona, aripiprazol, haloperidol, reboxetina, risperidona
- ciertos medicamentos para el corazón: verapamilo, digoxina, nadolol, aliskiren
- ciertos anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína
- ciertos glucocorticoides, como budesonida, fluticasona, dexametasona, metilprednisolona, ciclesonida
- ciertos analgésicos fuertes (narcóticos), como alfentanilo, fentanilo, buprenorfina (inyección y sublingual), oxicodona
- ciertos medicamentos que se usan contra las náuseas y los vómitos: domperidona, aprepitant
- naloxegol (medicamento para el tratamiento del estreñimiento provocado específicamente por analgésicos fuertes)
- solifenacina, fesoterodina en pacientes con insuficiencia renal
- otros: sildenafil, tolterodina, mitotano, praziquantel, eletriptán, salmeterol, bosentán, midazolam (inyección), tadalafilo, vardenafilo, temsirolimus, cinalcacet, tacrolimus, ebastina, ciclosporina, colchicina

No debe tomar antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio) ni otros medicamentos para la acidez del estómago durante al menos las 2 horas siguientes a la toma de Ketoconazole HRA (ver sección “Advertencias y precauciones”).

#### **Uso de Ketoconazole HRA con alcohol**

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con ketoconazol.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No tome este medicamento durante el embarazo. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No dé el pecho a su bebé si está en tratamiento con Ketoconazole HRA.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se han comunicado mareo y somnolencia durante el tratamiento con Ketoconazole HRA. No conduzca ni maneje máquinas si experimenta esos síntomas.

### **Ketoconazole HRA contiene lactosa**

Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo usar Ketoconazole HRA**

El inicio y el seguimiento del tratamiento deben ser supervisados por especialistas en endocrinología.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El médico le hará análisis de sangre antes de que usted comience el tratamiento, y a intervalos regulares durante dicho tratamiento, para detectar cualquier posible anomalía y también para medirle los niveles de cortisol. Adaptará la dosis a su estado, con la finalidad de restaurar los niveles normales de cortisol.

La dosis inicial recomendada suele ser de 600 mg al día, tomados por vía oral (3 comprimidos al día, en 3 tomas separadas). Para restaurar los niveles normales de cortisol puede resultar necesaria una dosis de 400 mg al día (2 comprimidos) a 1200 mg al día (6 comprimidos), por vía oral en 2 - 3 dosis separadas.

### **Si usa más Ketoconazole HRA del que debe**

Si ha tomado más de la dosis recetada de Ketoconazole HRA, debe hablar inmediatamente con su médico.

### **Si olvidó usar Ketoconazole HRA**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si usted olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Después, reanude las tomas del tratamiento como se las haya recetado el médico. Usted no debe cambiar la dosis recetada.

### **Si interrumpe el tratamiento con Ketoconazole HRA**

Si interrumpe el tratamiento con Ketoconazole HRA, su nivel de cortisol puede volver a aumentar y sus síntomas pueden regresar. Por eso, no deje de tomar Ketoconazole HRA a menos que se lo indique el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de los efectos adversos pueden ser graves. De forma rara pueden aparecer problemas de hígado (pueden afectar hasta a 1 persona de cada 1.000).

Si experimenta cualquiera de los siguientes problemas, deje de tomar Ketoconazole HRA y consulte inmediatamente a su médico:

- dolor de cabeza intenso y duradero, o visión borrosa
- falta de apetito grave (anorexia)
- pérdida de peso
- náuseas o vómitos
- cansancio inusual o fiebre
- dolor de estómago
- debilidad muscular

- coloración amarillenta en la piel o en los ojos
- orina inusualmente oscura o heces muy claras

La insuficiencia suprarrenal es frecuente, y puede ser un efecto adverso grave. Ketoconazole HRA puede reducir temporalmente la cantidad de hormonas (cortisol) producidas por sus glándulas suprarrenales hasta un nivel inferior al intervalo normal, pero el médico lo corregirá mediante los medicamentos hormonales adecuados o ajustando la dosis de Ketoconazole HRA. Si tiene síntomas como debilidad, fatiga, pérdida de apetito, náuseas, vómitos o tensión sanguínea baja, hable inmediatamente con su médico.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Náuseas
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Diarrea
- Reacciones cutáneas (prurito, erupción)

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Reacciones alérgicas que, infrecuentemente, pueden ser graves
- Cambios en los marcadores de laboratorio
- Disminución del recuento plaquetario
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Somnolencia
- Reacciones cutáneas (urticarias)
- Caída del cabello
- Cansancio

**Efectos adversos muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):

- Pirexia (fiebre)

**Efectos adversos de frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Insomnio
- Nerviosismo
- Intolerancia al alcohol
- Pérdida o aumento de apetito
- Dolor de cabeza
- Sensación de hormigueo o picazón
- Aversión a la luz
- Hemorragias nasales
- Dispepsia (digestión alterada)
- Flatulencia (gases)
- Decoloración de la lengua
- Sequedad de boca
- Distorsiones del sentido del gusto
- Enrojecimiento, sequedad o picor de la piel
- Fotosensibilidad (aumentan como reacción a la luz solar: enrojecimiento, picor, erupción)
- Mialgia (dolor muscular)
- Artralgia (dolor en las articulaciones)
- Trastornos menstruales
- Azoospermia (ausencia de espermatozoides)
- Disfunción eréctil
- Ginecomastia (agrandamiento del tejido mamario en hombres)
- Edema periférico (hinchazón en las piernas)
- Malestar
- Sofocos
- Disminución temporal de los niveles de testosterona, una hormona masculina (andrógeno) fabricada por el cuerpo, principalmente en los testículos

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema**

nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Ketoconazole HRA**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Ketoconazole HRA**

- El principio activo es ketoconazol. Cada comprimido contiene 200 miligramos de ketoconazol.
- Los demás componentes son almidón de maíz, lactosa monohidrato (ver sección 2), povidona, celulosa microcristalina, sílice coloidal, estearato de magnesio.

### **Aspecto de Ketoconazole HRA y contenido del envase**

Ketoconazole HRA está disponible en cajas que contienen 60 comprimidos.

El comprimido es de color blanquecino a color crema claro, redondeado, biconvexo, de 10 mm de diámetro.

### **Titular de la autorización de comercialización**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Francia  
Tel : + 33 1 40 33 93 14

### **Responsable de la fabricación**

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 avenue du Midi  
63800 Courron d' Auvergne  
Francia

o

Polfarmex S.A.  
ul. Józefów 9,  
99-300 Kutno  
Polonia

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.