

0937/CNFV/DNFD

Panamá, 20 de septiembre de 2013

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**

Director Nacional de Farmacia y Drogas

## NOTA INFORMATIVA

### EVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO DE KETOCONAZOL SISTÉMICO CONSIDERADO DESFAVORABLE

---

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD  
CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

#### **Ketoconazol**

El Ketoconazol pertenece al grupo de medicamentos llamados antifúngicos.

#### **Mecanismo de Acción**

De la misma manera que otros antifúngicos imidazólicos, el ketoconazol ejerce su efecto alterando la síntesis de la membrana celular de los hongos, inhibiendo la síntesis de ergosterol al interaccionar con la 14-alfa-desmetilasa, una enzima del citocromo P-450 que es necesaria para la conversión del lanosterol al ergosterol, un componente que es esencial de la membrana de los hongos. La inhibición de la síntesis de este compuesto produce una inestabilidad de la membrana con aumento de la permeabilidad celular y fugas del contenido de las células. En el ser humano, el ketoconazol no afecta la síntesis del colesterol. Otros mecanismos de acción de los antifúngicos imidazólicos incluyen la inhibición de la respiración endógena, la interacción con los fosfolípidos de la membrana y la inhibición de la transformación de los hongos en micelas. También parece ser que afectan a la captación de las purinas y alteran la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos. In vitro, el ketoconazol previene la formación de las pseudo hifas de las Cándidas e incrementa la fagocitosis de los hongos. En el hombre, el ketoconazol inhibe la síntesis de los esteroides, incluyendo la aldosterona, el cortisol y la testosterona. En dosis de 200 a 400 mg/día, el ketoconazol ya inhibe la secreción de testosterona y en dosis de 400 a 600 mg/día las del cortisol. El ketoconazol es similar en este sentido a la metirapona, actuando en varios de los pasos de la síntesis de los esteroides, y ha sido utilizado con cierto éxito para tratar el cáncer de próstata avanzado. Finalmente, el ketoconazol es un potente inhibidor de la síntesis del tromboxano y ha sido utilizado clínicamente para prevenir el síndrome del distrés respiratorio en el adulto en pacientes con alto riesgo.

#### **Indicaciones terapéuticas**

- Infecciones de la piel, pelo y uñas, inducidas por dermatofitos 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.

**Agencia Francesa:**

En junio de 2011, la Agencia Francesa había decidido suspender la autorización en el mercado de ketoconazol comprimidos 200 mg en la indicación del tratamiento de infecciones fúngicas. Después de volver a evaluar la relación riesgo / beneficio de este fármaco, se ha encontrado que ketoconazol puede causar efectos tóxicos en el hígado (hepatotoxicidad), a la vez más frecuentes y más graves que otros fármacos de la misma familia.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) confirmó la posición de Francia diciendo que, dado la hepatotoxicidad de ketoconazol por vía oral, la relación riesgo/ beneficio era desfavorable y que ahora esta medida de suspensión se aplicará en todos los Estados miembros de la Unión Europea donde se comercializa el producto.

**Food and Drug Administration (FDA):**

El 26 de julio de 2013, la Food and Drug Administration (FDA) publica que está tomando varias medidas relacionadas con Ketoconazol comprimidos orales, incluyendo la limitación del uso de la droga y advirtió que este medicamento puede causar lesiones hepáticas severas, problemas en la glándula suprarrenal y riesgo de interacciones medicamentosas perjudiciales con otros medicamentos. La FDA ha aprobado cambios en la etiqueta y se añade una nueva guía de la medicación para tratar estos problemas de seguridad. Como resultado, las tabletas orales de ketoconazol no deberían ser un tratamiento de primera línea para cualquier infección por hongos. El ketoconazol se debe utilizar para el tratamiento de ciertas infecciones fúngicas, conocidos como micosis endémicas, sólo cuando las terapias antifúngicas alternativas no están disponibles o son toleradas.

**Lesión hepática (hepatotoxicidad)**

Ketoconazol comprimidos pueden causar lesión hepática, y esto conllevar al paciente a un trasplante de hígado o la muerte. La FDA ha revisado el recuadro de advertencia, añadiendo una recomendación en contra de su uso (contraindicaciones) en pacientes con enfermedad hepática, e incluido nuevas recomendaciones para la evaluación y seguimiento de los pacientes con toxicidad hepática.

**Insuficiencia suprarrenal**

Ketoconazol comprimidos puede causar insuficiencia suprarrenal al disminuir la producción de corticosteroides del cuerpo.

**Interacciones medicamentosas**

Ketoconazol comprimidos pueden interactuar con otros medicamentos que toma el paciente y puede resultar en consecuencias graves y potencialmente peligrosas para la vida, tales como problemas del ritmo cardiaco.

La FDA recomienda que ketoconazol comprimidos sólo deban usarse para el tratamiento de ciertas micosis que amenazan la vida cuando los beneficios potenciales superan a los riesgos y las opciones terapéuticas alternativas no están disponibles o no son toleradas.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):**

El 29 de julio de 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó un comunicado donde indican que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha recomendado la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica que contienen ketoconazol.

Esta recomendación del comité surge luego de la revisión del balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica, ya que es conocido el riesgo de alteraciones hepáticas en relación a su eficacia y a otras alternativas terapéuticas disponibles. Para ello se ha revisado la información disponible procedente de estudios clínicos y preclínicos, estudios epidemiológicos y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

Las conclusiones de esta revisión han sido que, si bien las reacciones hepáticas asociadas al uso de antifúngicos de tipo azólico son reacciones adversas conocidas, la incidencia y gravedad del daño hepático, son mayores con ketoconazol respecto a otros antifúngicos disponibles. Se han notificado casos de daño hepático de aparición temprana tras el inicio del tratamiento sin que se hayan podido identificar medidas preventivas o que permitan reducir este riesgo. Por otra parte, los datos disponibles sobre su eficacia son limitados en relación con las exigencias actuales, existiendo alternativas terapéuticas disponibles.

La toxicidad hepática del ketoconazol puede producir hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, habiéndose notificado casos con desenlace mortal o que han requerido trasplante. El inicio de estas alteraciones generalmente ocurre entre 1 y 6 meses desde el inicio del tratamiento, aunque también se han notificado casos que se han presentado en el primer mes de tratamiento a las dosis recomendadas. Algunos estudios indican una mayor incidencia y gravedad de estas alteraciones asociadas con ketoconazol en relación a otros antifúngicos disponibles.

#### Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados 6 productos con el principio activo Ketoconazol comprimidos. Los mismos son detallados a continuación:

PRODUCTOS	REGISTRO SANITARIO
Ketoconazol Rigor 200 mg Comprimidos	47450
Ketoconazol 200 mg Tabletas	49445
Ketoconazol 200 mg Tabletas	50473
Ketoconazol MK 200 mg Tabletas	34427
Nizoral 200 mg Tabletas	40677
Ketazol 200 mg Comprimidos	48935

En consecuencia, el Centro Nacional de Farmacovigilancia está evaluando la información sobre el balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica, por lo que en cuanto tenga una decisión la comunicará.

A los profesionales de la salud, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol de administración sistémica, si se requiere la utilización de ketoconazol comprimidos sustituirlo por otra alternativa terapéutica según sea el caso.

Le agradecemos su apoyo al Sistema Nacional de Farmacovigilancia y esperando continúe notificando sus sospechas y así contribuya a que en nuestro mercado nacional se comercialicen medicamentos más seguros, eficaces y de calidad.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud, les agradece las notificaciones de los problemas relacionados con los medicamentos, al Teléfonos: 512-9404, correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa), enviando los formularios de reporte.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuentes bibliográficas:

- (1) [http://www.ecured.cu/index.php/Ketoconazol \(tabletas v%ADa oral\)](http://www.ecured.cu/index.php/Ketoconazol_(tabletas_v%C3%ADa_oral))
- (2) <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=56623&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- (3) <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm362672.htm>
- (4) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ketoconazolecontaining\\_medicines/human\\_referral\\_000348.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ketoconazolecontaining_medicines/human_referral_000348.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
- (5) <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/k002.htm>

MFD-----última línea-----

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"  
APARTADO POSTAL 2048, PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)