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 se hará efectiva mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea y no afecta a ketoconazol de administración tópica.

Ketoconazol es un medicamento antifúngico derivado de imidazol autorizado por primera vez en España en 1982 que se encuentra disponible para administración sistémica (comprimidos) o local (gel, crema, óvulos). Actualmente se encuentran autorizados y comercializados en forma de comprimidos los medicamentos Fungarest® y Ketoconazol Ratiopharm®, indicados para el tratamiento de infecciones por dermatofitos y levaduras, tanto locales como sistémicas y para profilaxis de estas infecciones en pacientes inmunodeprimidos (ver fichas técnicas de estos medicamentos en www.aemps.gob.es).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica. El motivo de esta revisión ha sido el riesgo ya conocido 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[1]. 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 [2], existiendo alternativas terapéuticas disponibles.

En consecuencia, el balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable, recomendándose la suspensión de comercialización de estos medicamentos. Esta conclusión no es de aplicación para la administración tópica o local de ketoconazol, mediante la cual la absorción sistémica es muy pequeña.

La toxicidad hepática de ketoconazol puede producir hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, habiéndose notificado casos con desenlace mortal o que han requerido transplante. 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[1].

No obstante, además de sus indicaciones como antifúngico, ketoconazol se utiliza también en el tratamiento del síndrome de Cushing. Se considera que ketoconazol debe continuar como alternativa para estos pacientes para aquellos casos en los que no existan otras alternativas.

Hasta la publicación de la Decisión de la Comisión Europea, que haga efectiva la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica con ketoconazol, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios
:

- **No iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol de administración sistémica y revisar los actualmente en curso, sustituyendo ketoconazol por otra alternativa terapéutica en caso necesario.**
- **Una vez suspendida la comercialización de ketoconazol sistémico, su uso para el tratamiento del síndrome de Cushing podrá seguir llevándose a cabo mediante los requisitos y condiciones establecidas para el uso de medicamentos en situaciones especiales.**
- **Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de ketoconazol de administración sistémica de su próxima suspensión de comercialización y de que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de continuar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.**

Los medicamentos con ketoconazol de administración tópica pueden continuarse utilizando de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en su ficha técnica.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose notificar también a través de la web https://www.notificaram.es

.

Referencias

- Garcia Rodriguez et al. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. Br J Clin Pharmacol 1999; 48(6):847-852
- Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, Apr 2010

Fuente: AEMPS 29/07/2013