

11. Oktober 2013
EMA/584237/2013

Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von oralem Ketoconazol

Der Nutzen von oralem Ketoconazol überwiegt nicht gegenüber dem Risiko einer Leberschädigung bei Pilzinfektionen

Am 25. Juli 2013 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen oraler Ketoconazol enthaltender Arzneimittel in der gesamten Europäischen Union (EU) ausgesetzt werden sollten. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass das Risiko einer Leberschädigung größer als der Nutzen bei der Behandlung von Pilzinfektionen ist.

Patienten, die derzeit orales Ketoconazol zur Behandlung von Pilzinfektionen einnehmen, sollten einen nicht dringenden Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, um mit ihm über geeignete alternative Behandlungen zu sprechen. Ärzte sollten orales Ketoconazol nicht mehr verschreiben und die Behandlungsoptionen ihrer Patienten überprüfen.

Die EU-weite Überprüfung von oralem Ketoconazol wurde im Zuge der Aussetzung der Zulassung des Arzneimittels in Frankreich eingeleitet. Die französische Arzneimittelbehörde, die nationale Agentur der Sicherheit von Medikamenten und Gesundheitsprodukten (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, ANSM), gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von oralem Ketoconazol aufgrund eines hohen Grades an Leberschädigungen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel sowie angesichts der derzeit verfügbaren, alternativen und als sicher geltenden Behandlungen negativ ist. Das EU-Recht verlangt einen koordinierten europäischen Ansatz, wenn ein Mitgliedstaat in Bezug auf ein Arzneimittel, das in mehr als einem Land zugelassen ist, Maßnahmen regulatorischer Art unternimmt.

Nach Beurteilung der verfügbaren Daten zum Risiko von oralem Ketoconazol gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass, obwohl Leberschädigungen, wie etwa Hepatitis, eine bekannte Nebenwirkung von Antimykotika sind, die Inzidenz und der Schweregrad einer Leberschädigung im Zusammenhang mit oralem Ketoconazol höher als bei anderen Antimykotika sind. Der CHMP hatte Bedenken, da die Leberschädigungen in den Berichten früh nach Behandlungsbeginn unter den empfohlenen Dosen auftraten und es nicht möglich war, Maßnahmen zur angemessenen Senkung dieses Risikos zu ermitteln. Der Ausschuss schlussfolgerte außerdem, dass der klinische Nutzen von oralem Ketoconazol ungewiss ist, da die Daten zur Wirksamkeit begrenzt sind und nicht den derzeitigen Standards entsprechen. Außerdem sind alternative Behandlungen verfügbar.

Unter Berücksichtigung der erhöhten Rate an Leberschädigungen und der Verfügbarkeit alternativer antimykotischer Behandlungen gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen gegenüber den Risiken nicht überwiegt. Topische Formulierungen von Ketoconazol (wie etwa Cremes, Salben und Shampoos) können weiterhin angewendet werden, da die Menge an resorbiertem Ketoconazol im Körper bei diesen Formulierungen sehr niedrig ist.

Das Gutachten des CHMP wurde der Europäischen Kommission übermittelt, die es befürwortete; am 11. Oktober 2013 erging eine endgültige EU-weite rechtlich bindende Entscheidung der Europäischen Kommission.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur ist sich bewusst, dass eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Ketoconazol zur Behandlung von Patienten mit Cushing-Syndrom stattfindet. Um sicherzustellen, dass diese Patienten nicht ohne Behandlung bleiben, können die zuständigen nationalen Behörden dieses Arzneimittel unter kontrollierten Bedingungen verfügbar machen.

Informationen für Patienten

- Die Zulassung von oralem Ketoconazol (zum Einnehmen durch den Mund) wurde nach einer Überprüfung von Daten, die unter diesem Arzneimittel im Vergleich zu anderen Antimykotika eine erhöhte Lebertoxizität aufzeigen, ausgesetzt.
- Wenn Sie derzeit orales Ketoconazol zur Behandlung von Pilzinfektionen einnehmen, sollten Sie bei einem Routinetermin mit Ihrem Arzt über geeignete alternative Behandlungen sprechen.
- Wenn Sie topische Formulierungen von Ketoconazol (wie etwa Cremes, Salben und Shampoos) anwenden, können Sie mit Ihrer Behandlung fortfahren, da die Menge an resorbiertem Ketoconazol im Körper bei diesen Formulierungen sehr niedrig ist.
- Wenn Sie Fragen haben, sollten Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

Medizinisches Fachpersonal sollte diesen Empfehlungen folgen:

- Da orales Ketoconazol nicht mehr empfohlen wird, sollten Ärzte die Behandlung bei Patienten, die mit diesem Arzneimittel gegen Pilzinfektionen behandelt werden, im Hinblick auf ein Beenden der Behandlung oder die Wahl einer geeigneten alternativen Behandlung überprüfen.
- Topische Ketoconazol-Formulierungen haben eine sehr niedrige systemische Resorption und können gemäß der derzeitigen Zulassung weiterhin angewendet werden.
- Apotheker sollten Patienten mit einem Rezept für orales Ketoconazol zur Behandlung von Pilzinfektionen an ihre behandelnde Ärzte verweisen.

Die Empfehlungen der Agentur beruhen auf einer Überprüfung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der die verfügbaren Daten zum Nutzen von oralem Ketoconazol und dem Risiko einer Hepatotoxizität aus präklinischen und klinischen Studien, spontanen Berichten nach der Markteinführung, epidemiologischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur prüfte. Der Ausschuss berücksichtigte außerdem den Rat einer Gruppe von Experten für die Behandlung von Infektionen.

- Obwohl das Potenzial für eine Hepatotoxizität ein Gruppeneffekt von Azol-Antimykotika ist, zeigen die geprüften Daten, dass die Inzidenz und der Schweregrad einer Hepatotoxizität unter Ketoconazol höher als bei anderen Antimykotika sind.¹ Die Fallberichte von Hepatotoxizität beinhalteten Hepatitis, Leberzirrhose und Leberversagen mit tödlichem Ausgang oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation.

- Hepatotoxizitäten traten im Allgemeinen 1 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Ihr Auftreten wurde allerdings auch früher, d. h. innerhalb 1 Monats nach Behandlungsbeginn, und unter der empfohlenen Tagesdosis von 200 mg berichtet.
- Die Wirksamkeitsstudien zu oralem Ketoconazol sind begrenzt und wurden nicht in Übereinstimmung mit den kürzlich vereinbarten Leitlinien² durchgeführt. Es liegen auch unzureichende Daten zur Unterstützung der Wirksamkeit von Ketoconazol vor, wenn andere Behandlungen versagen oder nicht vertragen werden oder eine Resistenz festgestellt wurde.
- Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa eine begrenzte Behandlungsdauer oder eine Beschränkung der Anwendung auf Patienten, die auf alternative Behandlungen nicht ansprechen oder mit Unverträglichkeit reagieren, sowie auf Ärzte, die in der Behandlung seltener Pilzinfektionen erfahren sind, wurden als nicht hinreichend erachtet, um das Risiko einer Hepatotoxizität auf ein akzeptables Niveau zu senken.

Literaturhinweise.

1. 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.
2. Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, April 2010.

Weitere Informationen zu dem Arzneimittel

Ketoconazol ist ein Antimykotikum zur Behandlung von Infektionen, die durch Dermatophyten und Hefen ausgelöst werden. Orales Ketoconazol (zum Einnehmen) ist in der EU seit 1980 zugelassen. Später wurden topische Formulierungen (zur Anwendung auf der Haut) wie Cremes, Salben und Shampoos verfügbar.

Die oralen Formulierungen von Ketoconazol wurden in der EU über nationale Verfahren zugelassen und sind derzeit in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten unter unterschiedlichen Handelsnamen, einschließlich Nizoral und Fungoral, erhältlich.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von oralem Ketoconazol wurde im Juli 2011 nach einem Ersuchen durch Frankreich gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Im Juni 2011 gelangte die französische Arzneimittelbehörde zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von oralem Ketoconazol negativ ist, und setzte die bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Frankreich aus. Daher ersuchte die französische Arzneimittelbehörde die EMA um eine vollständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses orales Ketoconazol enthaltender Arzneimittel sowie um ein Gutachten darüber, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in der gesamten EU aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Die Überprüfung von oralem Ketoconazol wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA durchgeführt, der für alle Fragen in Bezug auf Humanarzneimittel zuständig ist. Der CHMP nahm das endgültige Gutachten der EMA an.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt, die eine endgültige EU-weite rechtlich bindende Entscheidung verabschiedete.

Um die Aussetzung aufzuheben, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von oralem Ketoconazol überzeugende Daten liefern, die eine Patientengruppe identifizieren, in welcher der Nutzen des Arzneimittels gegenüber den Risiken überwiegt.

Kontaktdaten unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu