



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 Οκτωβρίου 2013
EMA/584237/2013

Αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τη χορηγούμενη από το στόμα κετοκοναζόλη

Το όφελος της χορηγούμενης από το στόμα κετοκοναζόλης για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων δεν υπερτερεί του κινδύνου ηπατικής βλάβης

Στις 25 Ιουλίου 2013, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων που περιέχουν από το στόμα χορηγούμενη κετοκοναζόλη σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης είναι μεγαλύτερος από τα οφέλη της θεραπείας των μυκητιασικών λοιμώξεων.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα κετοκοναζόλη για μυκητιασικές λοιμώξεις συνιστάται να επισκεφθούν τον γιατρό τους (δεν είναι ανάγκη να προγραμματιστεί επείγουσα επίσκεψη) ώστε να συζητήσουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες. Οι γιατροί πρέπει να σταματήσουν τη συνταγογράφηση της κετοκοναζόλης και να επανεξετάσουν τις θεραπευτικές επιλογές των ασθενών.

Η επανεξέταση της κετοκοναζόλης σε ολόκληρη την ΕΕ ξεκίνησε με αφορμή την αναστολή του φαρμάκου στη Γαλλία. Ο εθνικός οργανισμός της Γαλλίας για την ασφάλεια φαρμάκων και προϊόντων υγείας (ANSM) έκρινε τη σχέση οφέλους-κινδύνου της από το στόμα χορηγούμενης κετοκοναζόλης αρνητική λόγω αφενός του υψηλού ποσοστού ηπατικών βλαβών που σχετίζονται με το φάρμακο και, αφετέρου, λόγω της διαθεσιμότητας εναλλακτικών θεραπειών οι οποίες θεωρούνται πιο ασφαλείς. Βάσει της ευρωπαϊκής νομοθεσίας, σε περίπτωση που ένα κράτος μέλος λάβει κανονιστικά μέτρα σε σχέση με ένα φάρμακο το οποίο είναι εγκεκριμένο σε περισσότερες από μία χώρες, η προσέγγιση σε ευρωπαϊκό επίπεδο πρέπει να είναι συντονισμένη.

Κατόπιν αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τους κινδύνους της χορηγούμενης από το στόμα κετοκοναζόλης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, αν και οι ηπατικές βλάβες όπως η ηπατίτιδα είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιμυκητιασικών φαρμάκων, η συχνότητα και η σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης που εμφανίστηκε με τη χορηγούμενη από το στόμα κετοκοναζόλη ήταν μεγαλύτερη από ό,τι με άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Η CHMP εξέφρασε την ανησυχία της για το γεγονός ότι ηπατικές βλάβες άρχισαν να αναφέρονται μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα από την έναρξη της θεραπείας στις συνιστώμενες δόσεις, καθώς και για το ότι δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστούν μέτρα για να μειωθεί επαρκώς αυτός ο κίνδυνος. Η επιτροπή κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι το κλινικό όφελος της χορηγούμενης από το στόμα κετοκοναζόλης είναι αβέβαιο, καθώς τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένα και δεν ικανοποιούν τα ισχύοντα πρότυπα, συν το γεγονός ότι διατίθενται εναλλακτικές θεραπείες.



Λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη συχνότητα ηπατικών βλαβών και τη διαθεσιμότητα εναλλακτικών αντιμυκητιασικών θεραπειών, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη δεν υπερτερούν των κινδύνων. Η χρήση σκευασμάτων της κετοконаζόλης που προορίζονται για τοπική χρήση (όπως κρέμες, αλοιφές και σαμπουάν) μπορεί να συνεχιστεί, καθώς η ποσότητα κετοконаζόλης που απορροφάται από τον οργανισμό μέσω αυτών των σκευασμάτων είναι πολύ μικρή.

Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε και εγκρίθηκε στις 11 Οκτωβρίου 2013 από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική, νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων είναι ενήμερος σχετικά με τη μη προβλεπόμενη χρήση της κετοконаζόλης για τη θεραπεία ασθενών με σύνδρομο Cushing. Για να μην μείνουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς χωρίς θεραπεία, οι εθνικές αρμόδιες αρχές μπορούν να μεριμνήσουν για τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων αυτών υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

Πληροφορίες προς τους ασθενείς

- Η χρήση της χορηγούμενης από το στόμα κετοконаζόλης ανεστάλη κατόπιν εξέτασης δεδομένων τα οποία υποδεικνύουν αυξημένη ηπατική τοξικότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου σε σχέση με άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα.
- Εάν λαμβάνετε επί του παρόντος κετοконаζόλη από το στόμα για μυκητιασικές λοιμώξεις, συζητήστε με τον γιατρό σας κατά την προγραμματισμένη επίσκεψή σας τις κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.
- Εάν λαμβάνετε σκευάσματα κετοконаζόλης για τοπική χρήση (κρέμες, αλοιφές και σαμπουάν), μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία σας, καθώς η ποσότητα κετοконаζόλης που απορροφάται από τον οργανισμό μέσω αυτών των σκευασμάτων είναι πολύ μικρή.
- Εάν έχετε απορίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να τηρούν τις ακόλουθες συστάσεις:

- Δεδομένου ότι δεν συνιστάται πλέον η χρήση κετοконаζόλης χορηγούμενης από το στόμα, οι γιατροί πρέπει να επανεξετάζουν την αγωγή ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο για την αντιμετώπιση αντιμυκητιασικών λοιμώξεων, προκειμένου να διακόψουν τη θεραπεία ή να επιλέξουν κατάλληλη εναλλακτική λύση.
- Δεδομένου ότι συστημική απορρόφηση των σκευασμάτων κετοконаζόλης για τοπική χρήση είναι πολύ χαμηλή, μπορεί να συνεχιστεί η χρήση των σκευασμάτων αυτών σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη.
- Οι φαρμακοποιοί πρέπει να παραπέμπουν τους ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί κετοконаζόλη χορηγούμενη από το στόμα για μυκητιασικές λοιμώξεις στον γιατρό που τους παρακολουθεί.

Οι συστάσεις του Οργανισμού βασίστηκαν σε εξέταση που πραγματοποίησε η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) με αντικείμενο τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της χορηγούμενης από το στόμα κετοконаζόλης και τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας που αυτή ενέχει βάσει προκλινικών και κλινικών μελετών, αυθόρμητων αναφορών περιστατικών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, επιδημιολογικών μελετών και της επιστημονικής βιβλιογραφίας. Η Επιτροπή έλαβε επίσης υπόψη τις συστάσεις ομάδας εμπειρογνομόνων σε θέματα θεραπείας λοιμώξεων.

- Αν και η ηπατοτοξικότητα μπορεί να οφείλεται σε επίδραση χαρακτηριστική της κατηγορίας των αντιμυκητιασικών αζόλης, από τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν προκύπτει ότι η συχνότητα και η

σοβαρότητα της ηπατοτοξικότητας είναι μεγαλύτερη με την κετοконаζόλη από ό,τι με άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα¹. Μεταξύ των περιστατικών ηπατοτοξικότητας αναφέρθηκαν περιστατικά ηπατίτιδας, κίρρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας με θανατηφόρα έκβαση ή τα οποία έχρηζαν μεταμόσχευσης ήπατος.

- Τα περιστατικά ηπατοτοξικότητας εμφανίζονταν συνήθως 1 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά υπήρξαν και περιστατικά που αναφέρθηκαν νωρίτερα από 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 200 mg.
- Οι μελέτες αποτελεσματικότητας για τη χορηγούμενη από το στόμα κετοконаζόλη είναι περιορισμένες και δεν διενεργήθηκαν σύμφωνα με τις πρόσφατα εγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές². Επίσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της κετοконаζόλης σε περίπτωση που άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει ή δεν είναι ανεκτές, ή μετά την εμφάνιση αντοχής.
- Τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως η μείωση της διάρκειας της θεραπείας ή η χορήγησή της αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία σε εναλλακτικές θεραπείες και αποκλειστικά και μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία σπάνιων μυκητιασικών λοιμώξεων δεν κρίθηκαν επαρκή για τη μείωση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας σε αποδεκτό επίπεδο.

Βιβλιογραφικές πηγές

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, Apr 2010.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η κετοконаζόλη είναι αντιμυκητιασικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από δερματόφυτα και ζυμομύκητες. Η χορηγούμενη από το στόμα κετοконаζόλη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ από το 1980. Μεταγενέστερα κυκλοφόρησαν τα σκευάσματα κετοконаζόλης για τοπική (δερματική χρήση) όπως κρέμες, αλοιφές και σαμπουάν.

Τα χορηγούμενα από το στόμα σκευάσματα κετοконаζόλης εγκρίθηκαν στην ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών και είναι πλέον διαθέσιμα σε αρκετά κράτη μέλη με διάφορες εμπορικές ονομασίες, όπως, μεταξύ άλλων, Nizoral και Fungoral.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία επανεξέτασης της κετοконаζόλης για χρήση από το στόμα κινήθηκε τον Ιούλιο του 2011 κατόπιν αιτήματος της Γαλλίας, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Τον Ιούνιο του 2011, ο οργανισμός φαρμάκων της Γαλλίας είχε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της χορηγούμενης από το στόμα κετοконаζόλης ήταν αρνητική και ανέστειλε τις ισχύουσες άδειες κυκλοφορίας στη Γαλλία. Κατά συνέπεια, ο οργανισμός φαρμάκων της Γαλλίας ζήτησε από τον EMA αφενός να προβεί σε πλήρη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν κετοконаζόλη χορηγούμενη από το στόμα και, αφετέρου, να διατυπώσει γνώμη για το εάν πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν οι άδειες κυκλοφορίας των συγκεκριμένων φαρμάκων στην ΕΕ.

Την επανεξέταση της χορηγούμενης από το στόμα κετοκοναζόλης και τη διατύπωση της οριστικής γνώμης του EMA ανέλαβε η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του EMA, η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση.

Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική, νομικά δεσμευτική γνώμη που ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ.

Για την άρση της αναστολής, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας της χορηγούμενης από το στόμα κετοκοναζόλης καλείται να υποβάλει πειστικά δεδομένα στα οποία θα προσδιορίζεται συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών για τους οποίους τα οφέλη του φαρμάκου υπερσχύουν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό.

Στοιχεία επικοινωνίας εκπροσώπων Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 7418 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu