



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 ta' Ottubru 2013
EMA/584237/2013

Sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal ketoconazole orali

Il-benefiċċju ta' ketoconazole orali mhuwiex akbar mir-riskju ta' ħsara fil-fwied f'infazzjonijiet fungali

Fil-25 ta' Lulju 2013, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, irrakkomanda li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-mediċini li fihom ketoconazole orali għandhom jiġu sospiżi madwar l-Unjoni Ewropea (UE) kollha. Is-CHMP ikkonkluda li r-riskju ta' ħsara fil-fwied huwa akbar mill-benefiċċji fil-kura ta' infazzjonijiet fungali.

Il-pazjenti li bħalissa qegħdin jieħdu ketoconazole orali għal infazzjonijiet orali għandhom jagħmlu appuntament mhux urgenti mat-tabib tagħhom biex jiddiskutu kuri alternattivi xierqa. It-tobba ma għandhomx jippreskrivu aktar ketoconazole orali u għandhom jirrevedu l-għażliet ta' kura tal-pazjenti.

Ir-reviżjoni madwar l-UE ta' ketoconazole orali nbdiel mas-sospensjoni tal-mediċina fi Franza. L-aġenzija tal-mediċini Franciża, l-Aġenzija Nazzjonali għas-Sigurtà tal-Mediċini u l-Prodotti tas-Saħħa (ANSM), ikkonkludiet li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ketoconazole orali kien negattiv minħabba l-livell għoli ta' ħsara fil-fwied assoċjat mal-mediċina u fid-dawl tal-kuri alternattivi disponibbli attwalment, li huma meqjusa bħala aktar siguri. Il-leġiżlazzjoni Ewropea teħtieġ li jkun hemm approċċ Ewropew ikkoordinat meta Stat Membru jieħu azzjoni regolatorja fir-rigward ta' mediċina li hija awtorizzata f'aktar minn pajjiż wieħed.

Wara li vvaluta d-dejta disponibbli dwar ir-riskji b'ketoconazole orali, is-CHMP ikkonkluda li, minkejja li l-ħsara fil-fwied bħal epatite huwa effett sekondarju magħruf tal-mediċini antifungali, l-inċidenza u l-gravità tal-ħsara fil-fwied b'ketoconazole orali kienu ogħla milli b'antifungali oħrajn. Is-CHMP kien imħasseb li r-rapporti ta' ħsara fil-fwied saru fi stadju bikri wara li nbdiel il-kura bid-dożi rakkomandati, u ma kienx possibbli li jiġu identifikati miżuri biex dan ir-riskju jitnaqqas b'mod xieraq. Il-Kumitat ikkonkluda wkoll li l-benefiċċju kliniku ta' ketoconazole orali mhuwiex wieħed ċert peress li d-dejta dwar l-effikaċja hija limitata u ma tissodisfax l-istandards attwali, u huma disponibbli kuri alternattivi.

B'kont meħud taż-żieda fir-rata ta' ħsara fil-fwied u d-disponibbiltà ta' kuri antifungali alternattivi, is-CHMP ikkonkluda li l-benefiċċji ma kinux akbar mir-riskji. Il-formulazzjonijiet topiċi ta' ketoconazole (bħal kremi, ingwenti u shampoos) jistgħu jibqgħu jintużaw peress li l-ammont ta' ketoconazole assorbit mill-ġisem huwa wieħed baxx ħafna b'dawn il-formulazzjonijiet.

L-opinjoni tas-CHMP intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li approvatha u adottat deċiżjoni finali li torbot legalment madwar l-UE kollha fi 11 ta' Ottubru 2013.



L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini hija konxja li ketoconazole jintuża 'off-label' fil-kura ta' pazjenti bis-sindromu ta' Cushing. Sabiex jiġi żgurat li dawn il-pazjenti ma jithallewx bla kura, l-awtoritajiet nazzjonali kompetenti jistgħu jqiegħdu għad-dispożizzjoni dawn il-mediċini taħt kundizzjonijiet ikkontrollati.

Informazzjoni għall-pazjenti

- Ketoconazole orali (li jittieħed mill-ħalq) gie sospiż wara reviżjoni tad-dejta li turi livell ogħla ta' tossiċità fil-fwied b'din il-mediċina meta mqabbel ma' mediċini antifungali oħra.
- Jekk bħalissa qed tieħu ketoconazole orali għal infezzjonijiet orali, għandek tkellem lit-tabib tiegħek f'appuntament ta' rutina biex tiddiskuti kuri alternattivi xierqa.
- Jekk qed tieħu formulazzjonijiet topiċi ta' ketoconazole (bħal kremi, ingwenti u shampoos) tista' tkompli l-kura tiegħek, peress li l-ammont ta' ketoconazole assorbit mill-ġisem huwa wieħed baxx ħafna b'dawn il-formulazzjonijiet.
- Jekk għandek xi mistoqsija, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Informazzjoni lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa

Il-professjonisti fil-kura tas-saħħa għandhom isegwu dawn ir-rakkomandazzjonijiet:

- Peress li ketoconazole orali ma għadux irrakkomandat, it-tobba għandhom jirrevedu l-pazjenti li qegħdin jiġu kkurati b'din il-mediċina għal infezzjonijiet fungali, bil-għan li titwaqqaf il-kura jew tintgħażel kura alternattiva xierqa.
- Il-formulazzjonijiet ta' ketoconazole topikali għandhom assorbiment sistemiku baxx ħafna u jistgħu jibqgħu jintużaw kif approvat attwalment.
- L-ispizjara għandhom jirreferu l-pazjenti b'ricetta ta' ketoconazole orali għal infezzjonijiet orali lit-tobba kuranti tagħhom.

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-Aġenzija huma bbażati fuq reviżjoni mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP), li ta ħarsa lejn id-dejta disponibbli dwar il-benefiċċji ta' ketoconazole u r-riskju ta' epatotossiċità minn studji prekliniċi u kliniċi, rapporti spontanji ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq, studji epidemoloġiċi u d-dokumentazzjoni xjentifika. Il-Kumitat ikkunsidra wkoll il-pariri minn grupp ta' esperti fil-kura tal-infezzjonijiet.

- Minkejja li l-potenzjal għal epatotossiċità huwa effett tal-klassi bl-antifungali azole, id-dejta vvalutata wriet li l-inċidenza u l-gravità ta' epatotossiċità hija ogħla b'ketoconazole milli b'agenti antifungali oħrajn.¹ Il-każijiet irrapportati ta' epatotossiċità jinkludu l-epatite, iċ-ċirrozi u l-insuffiċjenza tal-fwied b'riżultati fatali jew li jkunu jesiġu trapjant tal-fwied.
- Ġeneralment, il-bidu tal-epatotossiċità seħħ bejn xahar u 6 xhur wara li nbdiet il-kura, iżda gie rrapportat ukoll qabel xahar minn mindu nbdiet il-kura, u bid-doża rrakkomandata ta' 200 mg.
- L-istudji dwar l-effikaċja ta' ketoconazole orali huma limitati u ma twettqux f'konformità mal-linji gwida maqbula l-aktar reċentement². Hemm ukoll dejta inadegwata biex tappoġġja l-effikaċja ta' ketoconazole meta kuri oħra ma jkunux irnexxew jew ma jkunux ittollerati, jew fejn ġiet identifikata reżistenza.
- Il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti, bħal-limitazzjoni tal-perjodu ta' kura jew ir-restrizzjoni tal-użu għall-pazjenti refrattarji jew intolleranti għal kuri alternattivi u għat-tobba b'esperjenza fil-kura ta' infezzjonijiet fungali rari, ma kinux ikkunsidrati suffiċjenti biex jitnaqqas ir-riskju ta' epatotossiċità sa livell aċċettabbli.

Referenzi

1. Garcia Rodriguez *et al.* A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs (Studju ta' koorti fuq ir-riskju ta' ħsara fil-fwied akut fost min juża ketoconazole u medicini antifungali oħrajn). *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 (Linji gwida dwar l-evalwazzjoni klinika ta' aġenti antifungali għall-kura u l-profilassi ta' mard fungali invażiv) CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, Apr 2010.

Aktar dwar il-medicina

Ketoconazole hija medicina antifungali biex jiġu kkurati l-infezzjonijiet ikkawżati mid-dermatofiti u l-ħmira. Ketoconazole li jittiehed oralment (mill-ħalq) ilu awtorizzat fl-UE sa mill-1980, u mbagħad saru disponibbli formulazzjonijiet topici (fuq il-ġilda), bħal kremi, ingwenti u shampoos.

Il-formulazzjonijiet orali ta' ketoconazole ġew awtorizzati fl-UE permezz tal-proċeduri nazzjonali, u huma attwalment disponibbli f'diversi Stati Membri tal-UE taħt diversi ismijiet kummerċjali, inkluż Nizoral u Fungoral.

Aktar dwar il-proċedura

Ir-reviżjoni ta' ketoconazole orali nbdiet f'Lulju 2011 fuq talba ta' Franza, skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE. F'Ġunju 2011, l-aġenzija tal-medicini Franciża kkonkludiet li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' ketoconazole orali kien wieħed negattiv u ssospendiet l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti fi Franza. Għaldaqstant, il-Kummissjoni Ewropea talbet lill-EMA sabiex twettaq valutazzjoni dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-medicini li fihom ketoconazole u biex toħroġ opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tagħhom għandhomx jinżammu, jinbidlu, jiġu sospiżi jew irtirati madwar l-UE kollha.

Ir-reviżjoni ta' ketoconazole orali twettqet mill-Kumitat għall-Prodotti Medicina għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) tal-EMA, responsabbli għall-mistoqsijiet kollha dwar il-medicini għall-użu mill-bniedem, li adotta l-opinjoni finali tal-EMA.

L-opinjoni tas-CHMP intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li ħarġet deċiżjoni finali li torbot legalment u valida madwar l-UE kollha.

Biex titneħħa s-sospensjoni, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ser ikollu jipprovdi dejta konvinċenti li tidentifika grupp ta' pazjenti li għalihom il-benefiċċji tal-medicina huma akbar mir-riskji tagħha.

Ikkuntattja lill-uffiċjali tal-istampa tagħna

Monika Benstetter jew Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu