



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 octobre 2013
EMA/584237/2013

Suspension des autorisations de mise sur le marché pour le kétoconazole par voie orale

Le bénéfice du kétoconazole par voie orale n'est pas supérieur au risque de lésion hépatique dans les infections fongiques

Le 25 juillet 2013, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments oraux contenant du kétoconazole dans l'ensemble de l'Union européenne (UE). Le CHMP a conclu que le risque de lésion hépatique est supérieur aux bénéfices dans le traitement des infections fongiques.

Les patients qui prennent actuellement du kétoconazole par voie orale pour des infections fongiques doivent prendre un rendez-vous non urgent chez leur médecin, pour discuter des traitements alternatifs adaptés. Les médecins ne doivent plus prescrire le kétoconazole par voie orale et doivent revoir les options de traitement des patients.

L'examen du kétoconazole par voie orale à l'échelle de l'UE a été déclenché par la suspension du médicament en France. L'agence française des médicaments, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a estimé que le rapport bénéfice/risque du kétoconazole par voie orale était négatif, en raison d'un taux élevé de lésion hépatique associée au médicament et au vu des traitements alternatifs actuellement disponibles, qui sont jugés plus sûrs. La législation européenne requiert l'adoption d'une approche européenne coordonnée lorsqu'un État membre prend des mesures réglementaires concernant un médicament autorisé dans plus d'un pays.

Après évaluation des données disponibles sur les risques que présente le kétoconazole par voie orale, le CHMP a conclu que, bien qu'une lésion hépatique telle que l'hépatite soit un effet indésirable connu des médicaments antifongiques, l'incidence et la gravité des lésions hépatiques liées au traitement par kétoconazole par voie orale étaient supérieures à celles observées dans le cadre d'un traitement par d'autres antifongiques. Le CHMP s'inquiétait du fait que des lésions hépatiques étaient signalées très rapidement après l'instauration du traitement aux doses recommandées et qu'il n'était pas possible d'identifier des mesures permettant de réduire ce risque de façon adéquate. Le comité a également conclu que le bénéfice clinique du kétoconazole par voie orale est incertain, parce que les données concernant son efficacité sont limitées et ne répondent pas aux normes actuelles, et que des traitements alternatifs sont disponibles.

Compte tenu de l'augmentation du taux de lésion hépatique et de la disponibilité de traitements antifongiques alternatifs, le CHMP a estimé que les bénéfices n'étaient pas supérieurs aux risques. Les



patients peuvent continuer à utiliser les formulations topiques de kétoconazole (telles que crèmes, pommades et shampoings), car la quantité de kétoconazole absorbée par le corps est très faible avec ces formulations.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui l'a approuvé et a adopté une décision finale légalement contraignante, valide dans toute l'UE, le 11 octobre 2013.

L'Agence européenne des médicaments a connaissance de l'utilisation non validée du kétoconazole pour le traitement des patients atteints du syndrome de Cushing. Afin de s'assurer que ces patients ne resteront pas sans traitement, les autorités nationales compétentes peuvent veiller à la disponibilité de ces médicaments dans des conditions contrôlées.

Informations destinées aux patients

- Les autorisations de mise sur le marché pour le kétoconazole par voie orale (par la bouche) ont été suspendues, suite à un examen de données montrant une toxicité hépatique plus élevée avec ce médicament par comparaison avec d'autres médicaments antifongiques.
- Si vous prenez actuellement du kétoconazole par voie orale pour des infections fongiques, vous devez en parler avec votre médecin lors d'une visite de routine, afin de discuter de traitements alternatifs adaptés.
- Si vous prenez des formulations topiques de kétoconazole (telles que des crèmes, pommades et shampoings), vous pouvez continuer votre traitement, car la quantité de kétoconazole absorbée par le corps est très faible avec ces formulations.
- Si vous avez des questions, vous devez contacter votre médecin ou pharmacien.

Informations destinées aux professionnels de la santé

Les professionnels de la santé doivent suivre les recommandations suivantes:

- le kétoconazole par voie orale n'étant plus recommandé, les médecins doivent revoir les patients traités par ce médicament pour des infections fongiques, en vue d'arrêter le traitement ou de choisir un autre traitement approprié;
- l'absorption systémique associée aux formulations topiques de kétoconazole est très faible et les patients peuvent continuer à utiliser ces formulations telles qu'elles sont actuellement autorisées;
- les pharmaciens doivent adresser les patients disposant d'une prescription de kétoconazole par voie orale pour des infections fongiques à leur médecin traitant.

Les recommandations de l'Agence sont fondées sur un examen par le comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui a pris en compte les données disponibles concernant les bénéfices du kétoconazole par voie orale et le risque d'hépatotoxicité, issues d'études précliniques et cliniques, de déclarations spontanées de cas après commercialisation, d'études épidémiologiques et de la littérature scientifique. Le comité a également pris en considération les conseils d'un groupe de spécialistes du traitement des infections fongiques.

- Bien que l'éventualité d'une hépatotoxicité soit un effet de classe des médicaments antifongiques, les données évaluées montrent que l'incidence et la gravité de l'hépatotoxicité sont plus grandes avec le kétoconazole qu'avec d'autres agents antifongiques¹. Les cas d'hépatotoxicité signalés incluaient des cas d'hépatite, de cirrhose et d'insuffisance hépatique, qui s'accompagnaient d'issues fatales ou de la nécessité d'une greffe du foie.

- L'apparition de l'hépatotoxicité intervenait en général entre 1 et 6 mois après le début du traitement, mais des cas ont également été rapportés moins d'un mois après le début du traitement, et à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.
- Les études d'efficacité menées avec le kétoconazole par voie orale sont limitées et n'ont pas été réalisées conformément aux lignes directrices les plus récemment approuvées². Il y a également des données insuffisantes pour étayer l'efficacité du kétoconazole, lorsque d'autres traitements ont échoué ou ne sont pas tolérés, ou lorsqu'une résistance a été détectée.
- Les mesures de minimisation des risques proposées, telles qu'une durée limitée de traitement ou une restriction de l'utilisation aux patients réfractaires ou intolérants à d'autres traitements et aux médecins expérimentés dans le traitement d'infections fongiques rares, ont été jugées insuffisantes pour réduire le risque d'hépatotoxicité à un niveau acceptable.

Références bibliographiques

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.

Plus d'informations relatives au médicament

Le kétoconazole est un médicament antifongique utilisé pour le traitement des infections dues à des dermatophytes et des levures. Le kétoconazole pris par voie orale (par la bouche) est autorisé dans l'UE depuis 1980. Par la suite, des formulations topiques (à appliquer sur la peau), telles que des crèmes, pommades et shampoings, sont devenues disponibles.

Les formulations orales de kétoconazole ont été autorisées dans l'UE via des procédures nationales et sont actuellement disponibles dans plusieurs États membres de l'UE sous différentes dénominations commerciales, dont Nizoral et Fungoral.

Plus d'informations relatives à la procédure

L'examen du kétoconazole par voie orale a débuté en juillet 2011, à la demande de la France, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. En juin 2011, l'agence française des médicaments a conclu que le rapport bénéfice/risque du kétoconazole par voie orale était négatif et a suspendu, en France, les autorisations de mises sur le marché existantes. En conséquence, l'agence française a demandé à l'EMA de procéder à une évaluation complète du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du kétoconazole par voie orale et de publier un avis sur le point de savoir si les autorisations de mise sur le marché concernant ces médicaments devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées dans l'ensemble de l'UE.

L'examen du kétoconazole par voie orale a été réalisé par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, chargé de toutes les questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis final de l'EMA.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a adopté une décision finale légalement contraignante valable dans toute l'UE.

Pour que la suspension soit levée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le kétoconazole par voie orale devra présenter des données convaincantes démontrant que les bénéfices du médicament sont supérieurs à ses risques pour un groupe de patients.

Pour contacter nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

e-mail: press@ema.europa.eu