

2013. október 11.
EMA/584237/2013

A szájon át alkalmazott ketokonazol forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztése

A szájon át alkalmazott ketokonazol előnyei nem haladják meg a gombás fertőzések során kialakuló májkárosodás kockázatát

2013. július 25-én az Európai Gyógyszerügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) javasolta a szájon át alkalmazott, ketokonazol tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését az Európai Unióban (EU). A CHMP megállapította, hogy a májkárosodás kockázata nagyobb, mint a gombás fertőzések kezelésével járó előnyök.

A gombás fertőzésekre szájon át alkalmazott ketokonazol szedő betegeket, hogy a sürgősen forduljanak kezelőorvosukhoz és beszéljék meg vele a megfelelő kezelési alternatívákat. Az orvosok a továbbiakban nem írhatják fel a szájon át alkalmazott ketokonazol és felül kell vizsgálniuk a betegek kezelési lehetőségeit

A szájon át alkalmazott ketokonazol egész EU-ra kiterjedő felülvizsgálatát a gyógyszer Franciaországban történt felfüggesztése váltotta ki. A francia gyógyszerügynökség, a Gyógyszerek és Egészségügyi Termékek Biztonságáért felelős Nemzeti Ügynökség (ANSM) megállapította, hogy a szájon át alkalmazott ketokonazol előny-kockázat profilja a gyógyszerrel összefüggésben előforduló súlyos májkárosodás miatt, és a jelenleg rendelkezésre álló, biztonságosabbnak tekinthető egyéb kezeléseket tekintetbe véve negatív volt. Az európai jogszabályi előírások értelmében egész Európában összehangolt megközelítést kell alkalmazni, amikor egy tagállam hatósági intézkedést tesz egy olyan gyógyszerrel kapcsolatban, amely több országban is engedélyezve van.

A szájon át alkalmazott ketokonazol kockázataival kapcsolatban rendelkezésre álló adatok értékelése alapján, noha a májkárosodás, például a hepatitis a gombaellenes gyógyszerek egyik ismert mellékhatása, a szájon át alkalmazott ketokonazol esetében a májkárosodás incidenciája és súlyossága nagyobb, mint a többi gombaellenes szer esetében. A CHMP aggodalmát fejezte ki azzal kapcsolatban, hogy röviddel a javasolt adaggal való kezelés megkezdése után kialakuló májkárosodásról érkeztek bejelentések és nem lehetett meghatározni olyan intézkedéseket, amelyekkel ez a kockázat megfelelően csökkenthető. A Bizottság azt is megállapította, hogy a szájon át alkalmazott ketokonazol klinikai előnye bizonytalan, mivel a hatásossággal kapcsolatban rendelkezésre álló adatok korlátozottak és nem felelnek meg az aktuális előírásoknak, és egyéb kezelési alternatívák is rendelkezésre állnak.

Figyelembe véve a májkárosodás gyakoriságának növekedését, valamint azt, hogy más gombaellenes kezelések is rendelkezésre állnak a CHMP megállapította, hogy az előnyök nem haladják meg a

kockázatokat. A ketokonazol külsőleges gyógyszerformái (például a krémek, kenőcsök és samponok) továbbra is alkalmazhatók, mert ezeknél a szervezetbe felszívódó ketokonazol mennyisége nagyon alacsony.

A CHMP megküldte véleményét az Európai Bizottság részére, amely jóváhagyta azt és 2013. október 11-én végleges, az Európai Unió egész területén kötelező érvényű határozatot hozott.

Az Európai Gyógyszerügynökség tisztában van azzal, hogy a ketokonazolt alkalmazzák a törzskönyvben nem szereplő indikációban, a Cushing-kóros betegek kezelésére. Annak érdekében, hogy ezeknek a betegeknek a kezelése továbbra is biztosított legyen, a nemzeti illetékes hatóságok ellenőrizték körülmények között rendelkezésre bocsáthatják ezeket a gyógyszereket.

Tájékoztató a betegek számára

- A szájon át alkalmazott ketokonazol készítmények engedélyét felfüggesztették, miután az adatok értékelése fényt derített arra, hogy ennél a gyógyszernél többször fordul elő májkárosító hatás, mint a többi gombaellenes szernél.
- Ha Ön jelenleg szájon át alkalmazott ketokonazolt szed gombás fertőzés kezelésére, az orvosnál tett következő szokásos látogatása során beszélje meg kezelőorvosával a megfelelő kezelési alternatívákat.
- Ha Ön a ketokonazol valamelyik külsőleges gyógyszerformáját (például a krémet, kenőcsöt és sampont) használja, ezt továbbra is alkalmazhatja, mert ezeknél a szervezetbe felszívódó ketokonazol mennyisége nagyon alacsony.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek az alábbi ajánlásokat kell szem előtt tartani:

- Tekintettel arra, hogy a szájon át alkalmazott ketokonazol a továbbiakban már nem ajánlott gyógyszer, az orvosoknak felül kell vizsgálniuk a gombás fertőzésre ezt a gyógyszert kapó betegeit kezelését, és le kell állítani azt vagy más megfelelő kezelést kell választani.
- A ketokonazol külsőleges gyógyszerformáiból a hatóanyag szisztémás felszívódása nagyon kismértékű, ezért ezek továbbra is használhatók az engedélyezett módon.
- Ha a betegek gombás fertőzés ellen szájon át alkalmazandó ketokonazolt tartalmazó vénnel jelentkeznek a gyógyszerértárban, a gyógyszerészek kötelesek őket kezelőorvosukhoz irányítani.

Az Ügynökség ajánlásai az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által elvégzett felülvizsgálaton alapulnak, amelynek során megvizsgálták a szájon át alkalmazott ketokonazol előnyeivel és a hepatotoxicitás kockázatával kapcsolatban a preklinikai és klinikai vizsgálatokból, a forgalomba hozatal követő spontán esetjelentésekből, az epidemiológiai vizsgálatokból és a tudományos szakirodalomból származó adatokat. A Bizottság figyelembe vette egy a fertőzések kezelésével foglalkozó szakértői csoport tanácsát is.

- Noha a hepatotoxicitás az összes azol-típusú gombaellenes szerre jellemző mellékhatás, az értékelt adatok szerint a szájon át alkalmazott ketokonazol esetében a májkárosodás incidenciája és súlyossága nagyobb, mint a többi gombaellenes szer esetében.¹ A hepatotoxicitással kapcsolatban bejelentett esetek között szerepelt hepatitis, cirrhosis és halálos kimenetelű vagy májátültetést igénylő májelégtelenség.

- A hepatotoxicitás általában 1-6 hónappal a kezelés megkezdése után alakult ki, de beszámoltak olyan esetről is, amikor a probléma már a kezelés megkezdése után kevesebb mint 1 hónappal jelentkezett és a javasolt napi 200 mg-os adag mellett is előfordult.
- A szájon át alkalmazott ketokonazollal kapcsolatos hatásossági vizsgálatok korlátozottak, és a meglévő vizsgálatokat sem a legújabb elfogadott irányelveknek megfelelően végezték². Annak alátámasztására sincs elegendő adat, hogy a ketokonazol hatásos lenne olyan esetekben, amikor más kezelések sikertelenek, nem tolerálhatók vagy rezisztencia alakul ki azokkal szemben.
- A javasolt kockázatminimalizáló intézkedések, például a kezelés időtartamának korlátozása vagy kizárólag a más kezelésekre nem reagáló vagy azokat nem toleráló betegeknél történő alkalmazás, illetve a kizárólag a ritka gombás fertőzések kezelésében jártas orvosok általi alkalmazhatóság, nem tekinthetők elégségesnek ahhoz, hogy a hepatotoxicitás kockázata elfogadható szintre csökkenjen.

Hivatkozások:

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.

További információk a gyógyszeréről

A ketokonazol dermatophyták és sarjadzó gombák által okozott fertőzések kezelésére szolgáló gombaellenes gyógyszer. A szájon át alkalmazott ketokonazol 1980 óta engedélyezett az EU-ban, a külsőleges (bőrön alkalmazandó) gyógyszerformák, például a krémek, kenőcsök és samponok, később kerültek forgalomba.

A szájon át alkalmazott ketokonazol gyógyszerformáját az EU-ban nemzeti eljárások keretében törzskönyvezték, és jelenleg több EU tagállamban is forgalomban vannak különböző kereskedelmi néven (pl. Nizoral és Fungoral).

További információk az eljárásról

A szájon át alkalmazandó ketokonazol készítmények felülvizsgálatát Franciaország kérésére kezdeményezték 2011 júliusában 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében. A francia gyógyszerügynökség 2011 júniusában megállapította, hogy az orális ketokonazol előny-kockázati profilja negatív, ezért Franciaországban felfüggesztette az érvényben lévő forgalomba hozatali engedélyeket. Ennek következtében a francia hatóság felkérte az EMA-t, hogy végezze el a ketokonazolt tartalmazó orális készítmények előny-kockázat arányának teljes körű vizsgálatát, és adjon véleményt arról, hogy e készítmények forgalomba hozatali engedélye fenntartandó, módosítandó, felfüggesztendő vagy visszavonandó az Európai Unióban.

Az orális ketokonazol készítmények felülvizsgálatát az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerrel kapcsolatos kérdésekért felelős, emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) végezte, amely elfogadta az EMA végleges véleményét.

A CHMP továbbította véleményét az Európai Bizottság részére, amely végleges, az Európai Unió egész területén kötelező érvényű határozatot hozott.

A felfüggesztés megszüntetéséhez az orális ketokonazol készítmény forgalomba hozatali engedély jogosultjának olyan meggyőző adatokat kell benyújtani, amelyek alapján meghatározható az a betegcsoport, amelynél a gyógyszer előnyei meghaladják a kezeléssel járó kockázatokat.

Sajtómunkatársaink elérhetősége

Monika Benstetter vagy Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu