

11 oktober 2013
EMA/584237/2013

Schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van oraal ketoconazol

Het voordeel van oraal ketoconazol weegt niet op tegen het risico op leverschade bij schimmelinfecties

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft op 25 juli 2013 geconcludeerd dat de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die oraal ketoconazol bevatten in de hele Europese Unie (EU) dienen te worden geschorst. Het CHMP concludeerde dat het risico op leverschade groter is dan de voordelen bij de behandeling van schimmelinfecties.

Patiënten die momenteel oraal ketoconazol gebruiken voor de behandeling van schimmelinfecties dienen een niet-urgente afspraak met hun arts te maken om geschikte alternatieve behandelingen te bespreken. Artsen mogen oraal ketoconazol niet langer voorschrijven en moeten de behandelopties van patiënten opnieuw beoordelen.

DE EU-brede beoordeling van oraal ketoconazol werd in gang gezet door de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van dit geneesmiddel in Frankrijk. Het Franse Geneesmiddelenbureau (ANSM) concludeerde dat de baten-risicoverhouding van oraal ketoconazol negatief was omdat het geneesmiddel werd geassocieerd met een hoge incidentie van leverschade en de momenteel beschikbare alternatieve behandelingen geacht worden veiliger te zijn. Europese wetgeving vereist een gecoördineerde Europese aanpak wanneer een lidstaat regulerende maatregelen neemt in verband met een geneesmiddel dat in meer dan één land goedgekeurd is.

Na beoordeling van de beschikbare gegevens over de risico's van oraal ketoconazol concludeerde het CHMP dat, hoewel leverschade zoals hepatitis een bekende bijwerking is van antischimmelmiddelen, de incidentie en de ernst van leverschade bij gebruik van oraal ketoconazol hoger waren dan bij andere antischimmelmiddelen. Het CHMP maakte zich zorgen over meldingen van leverschade kort na aanvang van de behandeling met aanbevolen doses en over het feit dat het niet mogelijk was maatregelen vast te stellen om dit risico voldoende te verkleinen. Het CHMP concludeerde ook dat het klinische voordeel van oraal ketoconazol onzeker is aangezien gegevens over de werkzaamheid ervan beperkt zijn en niet voldoen aan de geldende maatstaven, en er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn.

Rekening houdend met de toename van leverschade en de beschikbaarheid van alternatieve antischimmelbehandelingen, concludeerde het CHMP dat de voordelen niet opwogen tegen de risico's. Het gebruik van topische formuleringen van ketoconazol (zoals crèmes, oliën en shampoos) kan

worden voortgezet aangezien de hoeveelheid ketoconazol die door het lichaam wordt geabsorbeerd heel laag is bij deze formuleringen.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die het op 11 oktober 2013 bekrachtigde en een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Het Europees Geneesmiddelenbureau is zich ervan bewust dat ketoconazol off-label wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met het syndroom van Cushing. Om te voorkomen dat deze patiënten geen behandeling krijgen, kunnen de nationale bevoegde instanties deze geneesmiddelen onder gecontroleerde omstandigheden beschikbaar stellen.

Informatie voor patiënten

- De vergunningen voor het in de handel brengen van oraal (via de mond toegediende) ketoconazol is geschorst na een beoordeling van gegevens die wijzen op een hogere levertoxiciteit bij gebruik van dit geneesmiddel ten opzichte van andere antischimmelmiddelen.
- Als u momenteel oraal ketoconazol gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties, dient u een gewone afspraak met uw arts te maken om geschikte alternatieve behandelingen te bespreken.
- Als u topische formuleringen van ketoconazol (zoals crèmes, oliën en shampoos) gebruikt, kunt u het gebruik hiervan voortzetten, aangezien de hoeveelheid ketoconazol die door het lichaam wordt geabsorbeerd heel laag is bij deze formuleringen.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt.

Informatie voor professionele zorgverleners

Professionele zorgverleners dienen zich aan de volgende aanbevelingen te houden:

- Aangezien oraal ketoconazol niet meer wordt aanbevolen, dienen artsen patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld voor schimmelinfecties, opnieuw te beoordelen met de bedoeling de behandeling stop te zetten of een passende alternatieve behandeling te kiezen.
- Topische formuleringen van ketoconazol hebben een zeer lage systemische absorptie en het gebruik ervan mag worden voortgezet volgens de huidige goedkeuring.
- Apothekers moeten patiënten met een doktersvoorschrift voor oraal ketoconazol voor de behandeling van een schimmelinfectie verwijzen naar hun behandelend arts.

De aanbevelingen van het CHMP zijn gebaseerd op een beoordeling door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), waarbij werd gekeken naar beschikbare gegevens over de voordelen van oraal ketoconazol en het risico op levertoxiciteit afkomstig van preklinische en klinische onderzoeken, spontane case reports na het in de handel brengen, epidemiologische onderzoeken en de wetenschappelijke literatuur. Het CHMP heeft ook het advies van een groep van deskundigen op het gebied van infecties in overweging genomen.

- Hoewel het vermogen tot levertoxiciteit een klasse-effect van azol-antischimmelmiddelen is, blijkt uit de beoordeelde gegevens dat de incidentie en ernst van levertoxiciteit hoger zijn bij gebruik van ketoconazol dan bij andere antischimmelmiddelen¹. Gemelde gevallen van hepatotoxiciteit waren onder andere hepatitis, cirrose en leverfalen met fatale afloop of waarbij levertransplantatie noodzakelijk was.
- De eerste symptomen van levertoxiciteit traden meestal op tussen 1 en 6 maanden na aanvang van de behandeling, maar werden ook gemeld binnen 1 maand na aanvang van de behandeling, en bij een aanbevolen dagelijkse dosis van 200 mg.

- De onderzoeken naar de werkzaamheid van oraal ketoconazol zijn beperkt en zijn niet uitgevoerd overeenkomstig de meest recente richtsnoeren². Er zijn onvoldoende gegevens die de werkzaamheid van ketoconazol ondersteunen wanneer andere behandelingen zijn mislukt of niet worden verdragen, of wanneer resistentie is vastgesteld.
- De voorgestelde risicobeperkende maatregelen, zoals beperking van de behandelingsduur of beperking van het gebruik ervan tot patiënten die refractair of intolerant zijn voor alternatieve behandelingen en tot artsen met ervaring in de behandeling van zeldzame schimmelinfecties, werden niet geacht voldoende te zijn om het risico op hepatotoxiciteit tot een aanvaardbaar niveau te verlagen.

Verwijzingen.

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.

Meer over het geneesmiddel

Ketoconazol is een antischimmelmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van infecties die worden veroorzaakt door dermatofyten en gisten. Oraal (via de mond toegediende) ketoconazol is sinds april 1980 in de EU toegelaten en later zijn topische (op de huid aangebrachte) formuleringen, zoals crèmes, oliën en shampoos, beschikbaar gekomen.

Orale formuleringen van ketoconazol zijn in de EU via nationale procedures goedgekeurd en zijn momenteel in verschillende EU-lidstaten verkrijgbaar onder diverse handelsnamen, waaronder Nizoral en Fungoral.

Meer over de procedure

De beoordeling van oraal ketoconazol werd in juli 2011 op verzoek van Frankrijk in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. In juni 2011 concludeerde het Franse geneesmiddelenbureau dat de baten-risicoverhouding van oraal ketoconazol negatief was en schorste het de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen in Frankrijk. De regelgevende instantie voor geneesmiddelen in Frankrijk vroeg het EMA daarom een volledige beoordeling uit te voeren van de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die ketoconazol bevatten, en een advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen in de gehele EU moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

De beoordeling van oraal ketoconazol werd uitgevoerd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA, dat verantwoordelijk is voor alle vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het definitieve advies van het EMA vaststelde.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Om de schorsing ongedaan te maken dient de vergunninghouder voor oraal ketoconazol overtuigende gegevens te overleggen om een patiëntenpopulatie aan te wijzen bij wie de voordelen opwegen tegen de risico's.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu