



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/596737/2014  
EMA/H/C/003906

## Resumo do EPAR destinado ao público

---

# Ketoconazole HRA

cetoconazol

Este é um resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Ketoconazole HRA. O seu objetivo é explicar o modo como a Agência avaliou o medicamento a fim de recomendar a sua autorização na UE, bem como as suas condições de utilização. Não tem por finalidade fornecer conselhos práticos sobre a utilização do Ketoconazole HRA.

Para obter informações práticas sobre a utilização do Ketoconazole HRA, os doentes devem ler o Folheto Informativo ou contactar o seu médico ou farmacêutico.

## O que é o Ketoconazole HRA e para que é utilizado?

O Ketoconazole HRA é um medicamento utilizado para o tratamento da síndrome de Cushing em adultos e adolescentes com idades superiores a 12 anos. A síndrome de Cushing é uma doença caracterizada por um excesso de produção da hormona cortisol pelas glândulas adrenais, duas glândulas que se situam por cima dos rins.

A substância ativa do Ketoconazole HRA é o cetoconazol. Dado o número de doentes afetados pela síndrome de Cushing ser reduzido, a doença é considerada rara, pelo que o Ketoconazole HRA foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) em 23 de abril de 2012.

## Como se utiliza o Ketoconazole HRA?

O Ketoconazole HRA está disponível na forma de comprimidos (200 mg). Só pode ser obtido mediante receita médica e o tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com síndrome de Cushing, com acesso a instalações adequadas para avaliar a resposta do doente.

---

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom

**Telephone** +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555

**Send a question via our website** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

An agency of the European Union



A dose de tratamento habitual é entre 400 mg e 1200 mg por dia, dividida em duas ou três doses. A dose é ajustada de acordo com os níveis de cortisol no corpo, que são medidos através de análises regulares de urina ou de sangue.

A função hepática do doente deve ser avaliada, através de análises de sangue, antes do início do tratamento e regularmente durante os 6 meses seguintes. A função hepática do doente também deve ser avaliada semanalmente, durante um mês, quando a dose é aumentada. O tratamento tem de ser interrompido se os níveis das enzimas hepáticas no sangue aumentarem, ultrapassando em três vezes o valor máximo normal (um sinal de possíveis problemas no fígado), ou em caso de sintomas como falta de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, icterícia, dores abdominais (dores de barriga) ou urina escura, que possam sugerir um problema de fígado.

Para mais informações, consulte o Folheto Informativo.

## **Como funciona o Ketoconazole HRA?**

A substância ativa do Ketoconazole HRA, o cetoconazol, é uma substância bem conhecida, autorizada há várias décadas para o tratamento de infeções fúngicas. O cetoconazol ainda pode ser encontrado em medicamentos tópicos (medicamentos aplicados na pele) para o tratamento de infeções fúngicas. Contudo, as formulações orais (administradas pela boca) para o tratamento das infeções fúngicas foram suspensas em julho de 2013 devido ao risco de lesões no fígado.<sup>1</sup> O cetoconazol bloqueia a atividade de um grupo de enzimas nas glândulas adrenais envolvidas na produção de cortisol, tais como a 17 alfa-hidroxilase ou a 11β-hidroxilase. Bloquear a produção de cortisol ajuda a reduzir os níveis de cortisol no corpo, aliviando dessa forma os sintomas da doença. O cetoconazol pode também bloquear a produção de outras hormonas produzidas pela glândula adrenal, cujos níveis estão muitas vezes aumentados na síndrome de Cushing.

## **Quais os benefícios demonstrados pelo Ketoconazole HRA durante os estudos?**

Dado que o cetoconazol é uma substância bem conhecida e a sua utilização na síndrome de Cushing está bem estabelecida, o requerente apresentou dados de mais de 800 doentes com síndrome de Cushing tratados apenas com cetoconazol, ou com cetoconazol em associação com outros tratamentos, publicados na literatura científica. A dose média utilizada foi de 600 a 800 mg por dia. A principal medida de eficácia utilizada nestes estudos publicados na literatura científica foi o nível de cortisol na urina. Foi demonstrado que o tratamento com cetoconazol normalizava os níveis de cortisol na urina em 43 a 80 % dos doentes.

## **Quais são os riscos associados ao Ketoconazole HRA?**

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Ketoconazole HRA são a insuficiência adrenal (diminuição do nível de hormonas produzidas pela glândula adrenal), náuseas (enjoo), vômitos, dores abdominais (dores de barriga), diarreia, prurido (comichão), erupção cutânea e aumento dos níveis das enzimas hepáticas no sangue. Os efeitos secundários mais graves são os problemas de fígado, que podem ser detetados através de vigilância regular.

O Ketoconazole HRA é contraindicado em doentes com doenças de fígado ou cujos níveis de enzimas hepáticas no sangue estejam acima de um determinado nível. Também é contraindicado em mulheres grávidas ou a amamentar ou por doentes com prolongamento do intervalo QTc (uma perturbação da

---

<sup>1</sup> No contexto de um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE. Podem ser encontradas informações adicionais [aqui](#).

atividade elétrica do coração). O Ketoconazole HRA é ainda contraindicado quando associado a alguns medicamentos que podem aumentar o risco de efeitos secundários graves.

Para a lista completa dos efeitos secundários comunicados relativamente ao Ketoconazole HRA, bem como a lista completa de restrições de utilização, consulte o Folheto Informativo.

### **Por que foi aprovado o Ketoconazole HRA?**

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que os benefícios do Ketoconazole HRA são superiores aos seus riscos e recomendou a sua aprovação para utilização na UE.

O CHMP considerou que a utilização do Ketoconazole HRA para o tratamento da síndrome de Cushing estava bem estabelecida na prática clínica e documentada na literatura científica. Além disso, o CHMP considerou que são necessárias opções de tratamento adicionais para esta doença rara.

Relativamente à segurança, o CHMP considerou que o risco de problemas de fígado pode ser controlado através de medidas adequadas.

### **Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz do Ketoconazole HRA?**

Foi desenvolvido um plano de gestão dos riscos para garantir a utilização segura do Ketoconazole HRA. Com base neste plano, foram incluídas informações de segurança no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo do Ketoconazole HRA, incluindo as precauções apropriadas a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes.

Podem ser encontradas informações adicionais no [resumo do plano de gestão dos riscos](#).

A empresa responsável pelo fabrico do Ketoconazole HRA enviará igualmente uma carta aos médicos que utilizam o Ketoconazole HRA, com informações relacionadas com o risco de efeitos secundários, particularmente de lesões no fígado, e com informações sobre como utilizar o medicamento de forma adequada. A empresa irá criar igualmente um registo dos doentes tratados com Ketoconazole HRA, a fim de monitorizar a segurança e eficácia do medicamento.

### **Outras informações o sobre Ketoconazole HRA**

Em 19 de novembro de 2014, a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Ketoconazole HRA.

O EPAR completo e o resumo do plano de gestão dos riscos relativos ao Ketoconazole HRA podem ser consultados no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Para mais informações sobre o tratamento com o Ketoconazole HRA, leia o Folheto Informativo (também parte do EPAR) ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

O resumo do parecer emitido pelo Comité dos Medicamentos Órfãos para o Ketoconazole HRA pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation).

Este resumo foi atualizado pela última vez em 11-2014.