



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 octombrie 2013
EMA/584237/2013

Suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru ketoconazolul cu administrare orală

Beneficiile ketoconazolului cu administrare orală nu depășesc riscul de leziuni hepatice în infecțiile fungice

La 25 iulie 2013, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene pentru Medicamente a recomandat ca autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare orală să fie suspendate pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE). CHMP a concluzionat că riscul de leziuni hepatice este mai mare decât beneficiile tratării infecțiilor fungice.

Pacienții care utilizează în prezent ketoconazol cu administrare orală pentru infecțiile fungice trebuie să stabilească o programare fără caracter de urgență la medic pentru a discuta tratamente alternative adecvate. Medicii nu trebuie să mai prescrie ketoconazol cu administrare orală și trebuie să evalueze opțiunile de tratament ale pacienților.

Evaluarea ketoconazolului cu administrare orală la nivelul UE a fost declanșată de suspendarea medicamentului în Franța. Agenția pentru medicamente din Franța, Agenția națională franceză pentru siguranța medicamentelor și a produselor din domeniul sănătății (ANSM), a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru ketoconazolul cu administrare orală a fost negativ din cauza nivelului ridicat de leziuni hepatice asociate cu medicamentul și ținând seama de tratamentele alternative disponibile în prezent, care sunt considerate mai sigure. Legislația europeană impune existența unei abordări coordonate la nivel european atunci când un stat membru ia măsuri de reglementare în legătură cu un medicament care este autorizat în mai mult de o țară.

După ce a evaluat toate datele disponibile privind riscurile asociate cu ketoconazolul cu administrare orală, CHMP a concluzionat că, deși afecțiunile hepatice, cum ar fi hepatita, reprezintă un efect secundar cunoscut al medicamentelor antifungice, incidența și gravitatea afecțiunilor hepatice asociate cu ketoconazolul cu administrare orală au fost mai mari decât cele asociate cu alte antifungice. CHMP a fost preocupat de faptul că raportările privind afecțiunile hepatice au apărut la puțin timp după inițierea tratamentului cu dozele recomandate și că nu au putut fi identificate măsuri pentru a reduce acest risc în mod adecvat. De asemenea, comitetul a concluzionat că beneficiul clinic al ketoconazolului cu administrare orală este nesigur, deoarece datele privind eficacitatea acestuia sunt limitate și nu satisfac standardele actuale și sunt disponibile tratamente alternative.

Ținând seama de numărul crescut de afecțiuni hepatice și de disponibilitatea tratamentelor antifungice alternative, CHMP a concluzionat că beneficiile nu depășeau riscurile. Formele farmaceutice cu



administrare topică ale ketoconazolului (cum ar fi creme, unguente și șampoane) pot fi utilizate întrucât cantitatea de ketoconazol absorbită în organism este foarte scăzută cu aceste forme farmaceutice.

Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care l-a aprobat și a emis o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene, la 11 octombrie 2013.

Agencia Europeană pentru Medicamente este conștientă de utilizarea ketoconazolului în afara indicațiilor pentru tratamentul pacienților cu sindrom Cushing. Pentru a se asigura că acești pacienți nu vor rămâne fără tratament, autoritățile naționale competente pot pune la dispoziție aceste medicamente în condiții controlate.

Informații pentru pacienți

- Ketoconazolul cu administrare orală (pe gură) a fost suspendat ca urmare a evaluării datelor care indicau o toxicitate hepatică mai mare în asociere cu acest medicament față de alte medicamente antifungice.
- Dacă în prezent luați ketoconazol cu administrare orală pentru infecții fungice, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cursul unei consultații de rutină pentru a discuta tratamentele alternative adecvate.
- Dacă luați forme farmaceutice cu administrare topică ale ketoconazolului (cum ar fi creme, unguente și șampoane), puteți continua tratamentul, întrucât cantitatea de ketoconazol absorbită în organism este foarte scăzută cu aceste forme farmaceutice.
- Dacă aveți orice întrebări, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Informații pentru personalul medical

Personalul medical trebuie să urmeze aceste recomandări:

- Deoarece ketoconazolul cu administrare orală nu mai este recomandat, medicii trebuie să evalueze pacienții cărora li se administrează acest medicament pentru infecții fungice în vederea opririi tratamentului sau a alegerii unui tratament alternativ adecvat.
- Formele farmaceutice ale ketoconazolului cu administrare topică au o absorbție sistemică foarte scăzută și pot fi utilizate în continuare conform indicațiilor aprobate în prezent.
- Farmaciștii trebuie să îndrume pacienții cu rețete pentru ketoconazol cu administrare orală pentru infecții fungice către medicul curant.

Recomandările agenției se bazează pe o evaluare a Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), care a analizat datele disponibile privind beneficiile ketoconazolului cu administrare orală și riscul de hepatotoxicitate obținute din studii preclinice și clinice, raportări de cazuri spontane postautorizare, studii epidemiologice și din literatura de specialitate. De asemenea, comitetul a ținut seama de opinia unui grup de experți în tratamentul infecțiilor.

- Deși potențialul hepatotoxic este un efect de clasă al antifungicelor azolice, datele evaluate indică faptul că incidența și gravitatea hepatotoxicității este mai mare în asociere cu ketoconazol decât în asociere cu alți agenți antifungici.¹ Cazurile de hepatotoxicitate raportate au inclus hepatită, ciroză și insuficiență hepatică cu rezultat letal sau care a necesitat transplant hepatic.
- Debutul hepatotoxicității a apărut în general între 1 și 6 luni de la inițierea tratamentului, dar a fost raportat și mai devreme de prima lună de la inițierea tratamentului și la doza zilnică recomandată, de 200 mg.

- Studiile de eficacitate privind ketoconazolul cu administrare orală sunt limitate și nu au fost realizate în conformitate cu cele mai recente ghiduri acceptate². De asemenea, există date insuficiente pentru a susține eficacitatea ketoconazolului atunci când alte tratamente au eșuat sau nu au fost tolerate sau când s-a observat rezistența la tratament.
- Măsurile propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor, cum sunt limitarea duratei tratamentului sau restrângerea utilizării la pacienții refractari sau care prezintă intoleranță la tratamentele alternative, precum și la medicii cu experiență în tratamentul infecțiilor fungice rare, nu au fost considerate suficiente pentru a reduce riscul de hepatotoxicitate la un nivel acceptabil.

Referințe:

1. Garcia Rodriguez *et al.* A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs (Un studiu de cohortă privind riscul de leziuni hepatice acute la utilizatorii de ketoconazol și de alte medicamente antifungice). *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 (Ghid privind evaluarea clinică a agenților antifungici pentru tratamentul și profilaxia bolilor fungice invazive) CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, Apr 2010.

Mai multe despre medicament

Ketoconazolul este un medicament antifungic utilizat pentru tratamentul infecțiilor produse de dermatofite și levuri. Ketoconazolul luat pe cale orală (pe gură) a fost autorizat în UE din 1980, iar ulterior au devenit disponibile forme farmaceutice cu administrare topică (pe piele), cum ar fi creme, unguente și șampoane.

Formele farmaceutice de ketoconazol cu administrare orală au fost autorizate în UE prin intermediul procedurilor naționale, iar în prezent sunt disponibile în mai multe state membre ale UE sub diferite denumiri comerciale, inclusiv Nizoral și Fungoral.

Mai multe despre procedură

Evaluarea ketoconazolului cu administrare orală a fost inițiată în iulie 2011 la solicitarea Franței, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE. În iunie 2011, agenția pentru medicamente din Franța a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru ketoconazolul cu administrare orală era negativ și a suspendat autorizațiile de introducere pe piață existente în Franța. În consecință, agenția pentru medicamente din Franța a solicitat EMA să realizeze o evaluare completă a raportului beneficiu-risc pentru ketoconazolul cu administrare orală și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru acesta trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase de pe întreg teritoriul UE.

Evaluarea ketoconazolului cu administrare orală a fost realizată de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene pentru Medicamente, responsabil pentru toate problemele care privesc medicamentele de uz uman, care a adoptat avizul final al EMA.

Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care a emis o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Pentru ca suspendarea să fie ridicată, titularul autorizației de introducere pe piață pentru ketoconazolul cu administrare orală va trebui să prezinte date convingătoare care să identifice un grup de pacienți la care beneficiile medicamentului depășesc riscurile asociate.

Contactați atașajii noștri de presă

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu