

COMUNICAT DE PRESĂ

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la recomandarea de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ketoconazol, cu administrare orală.

EMA, 26 iulie 2013

Comunicat de presă EMA referitor la recomandarea de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele cu administrare orală care conțin ketoconazol

Beneficiul medicamentelor care conțin ketoconazol, cu administrare orală, în infecțiile fungice a încetat să mai depășească riscul de afectare hepatică

Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) al EMA a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală, pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE). CHMP a concluzionat că, în ceea ce privește tratamentul infecțiilor fungice cu ketoconazol, riscul de afectare hepatică este mai mare decât beneficiile.

Pacienții aflați în prezent în tratament cu ketoconazol cu administrare orală pentru infecții fungice trebuie să își facă o programare la medic pentru a discuta alternativele potrivite de tratament. Medicii trebuie să nu mai prescrie medicamente care conțin ketoconazol cu administrare orală și trebuie să evalueze alternativele de tratament pentru pacienți.

Reevaluarea pe întreg teritoriul UE a medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală a fost declanșată de suspendarea autorizațiilor de punere pe piață a acestor medicamente în Franța. Autoritatea competentă în domeniul medicamentului din Franța (L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé = ANSM) a concluzionat că raportul beneficiu – risc pentru medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare orală a fost negativ, din cauza riscului crescut de afectare hepatică asociat cu utilizarea acestora și având în vedere alternativele terapeutice disponibile în prezent, considerate a fi mai

sigure. Legislația europeană impune o abordare coordonată la nivel european în cazul în care un stat membru adoptă măsuri de reglementare în legătură cu un medicament autorizat în mai multe state.

După evaluarea datelor disponibile cu privire la riscurile asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală, CHMP a concluzionat că, deși apariția afectării hepatice precum hepatita este o reacție adversă cunoscută a medicamentelor antifungice, incidența și severitatea afectării hepatice asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală, au fost mai mari față de cele întâlnite la alte medicamente antifungice. Îngrijorarea CHMP a fost determinată de faptul că apariția afectării hepatice a fost raportată precoce după inițierea tratamentului cu dozele recomandate precum și de faptul că nu s-au putut identifica măsuri adecvate de reducere corespunzătoare a riscului. CHMP a concluzionat totodată că beneficiul clinic al tratamentului cu medicamente care conțin ketoconazol cu administrare orală este incert, din cauza caracterului limitat și sub standardele curente al datelor privitoare la eficacitate precum și existenței de terapii alternative.

Având în vedere incidența crescută a afectării hepatice și disponibilitatea tratamentelor antifungice alternative, CHMP a concluzionat că beneficiile nu depășesc riscurile. Medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare topică (precum cremele, unguentele și șampoanele) pot fi utilizate în continuare deoarece, în cazul acestor formulări farmaceutice, cantitatea de ketoconazol absorbită în organism este foarte mică.

Opinia CHMP va fi trimisă Comisiei Europene, care va adopta o serie de măsuri cu aplicabilitate obligatorie prin lege.

EMA cunoaște faptul că medicamentele care conțin ketoconazol sunt utilizate în afara indicațiilor aprobate, pentru tratamentul pacienților cu sindrom Cushing. Pentru asigurarea în continuare a tratamentului pentru acești pacienți, autoritățile naționale competente pot lua măsuri în vederea păstrării disponibilității acestor medicamente în condiții controlate.

Informații pentru pacienți

- În urma unei reevaluări a datelor, care a arătat o toxicitate crescută hepatică asociată cu utilizarea acestor medicamente comparativ cu alte medicamente antifungice, EMA a recomandat suspendarea autorizației de punere pe piață a medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală.

- Dacă în prezent vă aflați în tratament cu medicamente care conțin ketoconazol cu administrare orală pentru infecții fungice, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră alternativele terapeutice adecvate, în cadrul unei programări de rutină.
- Dacă vă aflați în tratament cu medicamente care conțin ketoconazol cu administrare topică (precum creme, unguente și șampoane), vă puteți continua tratamentul deoarece, în cazul acestor formulări farmaceutice, cantitatea de ketoconazol absorbită în organism este foarte mică.
- Dacă aveți întrebări, contactați-vă medicul sau farmacistul.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să respecte următoarele recomandări:

- Deoarece medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare orală nu mai sunt recomandate, medicii trebuie să reevalueze pacienții care utilizează aceste medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice și să aibă în vedere întreruperea acestora și alegerea unei terapii alternative adecvate.
- Medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare topică au o absorbție sistemică foarte scăzută și pot fi utilizate în continuare conform indicațiilor aprobate curente.
- Farmaciștii trebuie să îndrume către medici toți pacienții care prezintă rețetă pentru medicamente care conțin ketoconazol cu administrare orală pentru tratarea infecțiilor fungice.

Recomandările EMA se bazează pe o evaluare efectuată de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP), care a analizat datele disponibile din studiile pre-clinice și clinice, din rapoartele de reacții adverse spontane post-autorizare, din studiile epidemiologice și din literatura de specialitate cu privire la beneficiile medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală și la riscul de

hepatotoxicitate. Comitetul a avut în vedere și recomandările unui grup de experți în terapia infecțiilor.

- Cu toate că riscul de hepatotoxicitate constituie un efect de clasă al medicamentelor antifungice azolice, datele evaluate arată că incidența și gravitatea hepatotoxicității este mai mare pentru ketoconazol decât pentru alte medicamente antifungice¹. Cazurile de hepatotoxicitate raportate au inclus hepatita, ciroza și insuficiența hepatică cu evoluție letală sau care necesită transplant hepatic
- Efectul hepatotoxic a debutat în general între prima și a-6-a lună de la inițierea tratamentului, fiind însă raportat și mai devreme de prima lună după începerea tratamentului și la doza zilnică recomandată de 200 mg.
- Studiile de eficacitate efectuate cu medicamente care conțin ketoconazol cu administrare orală sunt limitate și nu au fost efectuate în conformitate cu ultimele ghiduri aprobate². Totodată, nu există date suficiente de susținere a eficacității ketoconazolului în situație de eșec al altor tratamente, lipsă de toleranță sau rezistență la alte tratamente.
- Măsurile propuse de reducere la minimum a riscurilor precum restrângerea duratei tratamentului sau restrângerea utilizării la pacienții refractari sau care prezintă intoleranță la tratamente alternative, precum și recomandarea numai de către medicii cu experiență în tratamentul infecțiilor fungice rare, nu au fost considerate suficiente pentru a reduce riscul de hepatotoxicitate la un nivel acceptabil.

Informații suplimentare despre medicament

Ketoconazolul este un medicament antifungic utilizat pentru tratarea infecțiilor cauzate de dermatofiți și fungi. Medicamentele care conțin ketoconazol cu administrate pe cale orală (pe gură) sunt autorizate în Uniunea Europeană din anul 1980. Ulterior, au devenit disponibile și formulări topice (cu aplicare la nivelul pielii), precum creme, unguente și șampoane.

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.

Formulările orale ale medicamentelor care conțin ketoconazol sunt autorizate în Uniunea Europeană prin procedură națională și sunt disponibile în mai multe state membre ale UE, sub diferite denumiri comerciale, inclusiv Nizoral și Fungoral.

Informații suplimentare cu privire la procedura de evaluare

Reevaluarea medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală a fost declanșată în luna iulie 2011, la cererea Franței, conform prevederilor Articolului 31 al Directivei 2001/83/CE.

În luna iunie 2011, autoritatea competentă în domeniul medicamentului din Franța a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală este negativ și a suspendat autorizațiile de punere pe piață în vigoare în Franța. În consecință, autoritatea competentă franceză a solicitat EMA să efectueze o evaluare completă a raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală și să formuleze o opinie referitoare la oportunitatea menținerii, variației la termenii autorizației, suspendării sau retragerii autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste medicamente, pe întreg teritoriul Uniunii Europene.

Reevaluarea raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală a fost realizată de Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman al EMA, care răspunde de toate problemele legate de medicamentele de uz uman și care a adoptat opinia finală a EMA.

Opinia CHMP va fi transmisă Comisiei Europene care, la termenul prevăzut, va emite o decizie cu aplicabilitate obligatorie prin lege.

Pentru ridicarea deciziei de suspendare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare orală, trebuie să furnizeze date convingătoare referitoare la identificarea unui grup de pacienți pentru care beneficiile acestor medicamente să depășească riscurile.

Contactați ofițerii de presă

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu