



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 11. oktober 2013
EMA/584237/2013

Suspendering af markedsføringstilladelserne for ketoconazol til oral anvendelse

Fordelene ved oral anvendelse af ketoconazol mod svampeinfektioner opvejer ikke risikoen for leverskade

Den 25. juli 2013 anbefalede Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP), at markedsføringstilladelserne for orale lægemidler indeholdende ketoconazol suspenderes i hele Den Europæiske Union (EU). CHMP konkluderede, at risikoen for leverskade er større end fordelene ved behandling af svampeinfektioner.

Patienter, der på nuværende tidspunkt bruger oralt ketoconazol mod svampeinfektioner, bør få en ikke-akut tid hos lægen med henblik på drøftelse af andre behandlingsmuligheder. Læger bør ikke længere ordinere oralt ketoconazol, men gennemgå behandlingsmulighederne for patienten.

Den EU-dækkende gennemgang af oralt ketoconazol blev udløst af suspenderingen af lægemidlet i Frankrig. Den franske lægemiddelstyrelse ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), konkluderede, at benefit /risk-forholdet for oralt ketoconazol var negativt på grund af høj forekomst af leverskader i forbindelse med lægemidlet og på baggrund af, at der i dag findes andre behandlingsmuligheder, der anses for sikrere. Den europæiske lovgivning kræver, at der iværksættes en koordineret europæisk indsats, når en medlemsstats myndigheder griber ind over for et lægemiddel, der er godkendt i mere end ét land.

Efter vurdering af de foreliggende data om risiciene med oralt ketoconazol konkluderede CHMP, at skønt leverskade såsom hepatitis er en kendt bivirkning af svampemidler, var forekomsten og alvorligheden af leverskade med oralt ketoconazol højere end med andre svampemidler. CHMP var betænkelig ved, at der indkommer indberetninger om leverskader tidligt efter påbegyndelse af behandlingen med de anbefalede doser, og at der ikke kan udpeges foranstaltninger, der nedsætter denne risiko tilstrækkeligt. Udvalget konkluderede desuden, at den kliniske fordel ved oralt ketoconazol er usikker, da data om dets effektivitet er begrænsede og ikke opfylder dagens standarder, og da der findes andre behandlingsmuligheder.

I betragtning af den højere andel af leverskader og tilgængeligheden af andre svampemidler konkluderede CHMP, at fordelene ikke overstiger risiciene. Formuleringer af ketoconazol til lokal brug (såsom cremer, salmer og shampooer) kan fortsat anvendes, da mængden af ketoconazol, der absorberes til hele kroppen, er meget lav med disse lægemiddelformer.



CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte den og den 11. oktober 2013 vedtog en endelig beslutning, der er retligt bindende i hele EU.

Det Europæiske Lægemiddelagentur er vidende om, at ketoconazol anvendes til behandling af Cushings syndrom, hvilket er et ikke-godkendt formål. For at sikre, at disse patienter ikke er uden behandlingsmulighed, kan de nationale kompetente myndigheder gøre disse lægemidler tilgængelige under kontrollerede betingelser.

Information til patienter

- Ketoconazol til oral brug (gennem munden) er blevet suspenderet efter en gennemgang af data, der viser større giftpåvirkning af leveren med dette lægemiddel end med andre svampemidler.
- Hvis du på nuværende tidspunkt bruger oralt ketoconazol mod svampeinfektioner, skal du få en ikke-akut tid hos lægen med henblik på andre behandlingsmuligheder.
- Hvis du får ketoconazol til lokal brug (som creme, salve eller shampoo) kan du fortsætte med at bruge det, da mængden af ketoconazol, der absorberes til hele kroppen, er meget lav med disse lægemiddelformer.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

Information til sundhedspersoner

Følgende anbefalinger gælder for sundhedspersoner:

- Da anvendelse af oralt ketoconazol frarådes, bør lægerne gennemgå patienter i antimykotisk behandling med dette lægemiddel med henblik på seponering eller valg af passende anden behandling.
- Topikale formuleringer af ketoconazol har meget lav systemisk absorption og kan fortsat anvendes som godkendt på nuværende tidspunkt.
- Patienter med recept på oralt ketoconazol mod mykoser bør af apoteket henvises til den behandlende læge.

Agenturets anbefalinger er baseret på en gennemgang foretaget af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som gennemgik de foreliggende data om fordelene ved oralt ketoconazol og risikoen for hepatotoksicitet på grundlag af prækliniske og kliniske undersøgelser, spontane case-rapporter efter markedsføring, epidemiologiske undersøgelser og den videnskabelige litteratur. Udvalget tog desuden hensyn til råd fra en ekspertgruppe vedrørende behandling af infektioner.

- Skønt det hepatotoksiske potentiale er en klasseeffekt med azol-antimykotika, viser de gennemgåede data, at forekomsten og alvorligheden af hepatotoksicitet er højere med ketoconazol end med andre antimykotika¹. De indberettede tilfælde af hepatotoksicitet omfattede hepatitis, cirrhose og fatalt eller transplantationskrævende leversvigt.
- Hepatotoksicitet satte sædvanligvis ind mellem 1 og 6 måneder efter initiering af behandlingen, men er også beskrevet at indtræde tidligere end en måned efter initiering af behandlingen, og ved den anbefalede daglige dosis på 200 mg.
- Undersøgelserne af virkningen af oralt ketoconazol er begrænsede og er ikke udført efter de senest vedtagne retningslinjer². Der er desuden ikke tilstrækkelige data til at underbygge virkningen af ketoconazol, når andre midler har slået fejl eller ikke tolereres, eller der er konstateret resistens.

- De foreslåede risikominimeringsforanstaltninger såsom begrænsning af behandlingsvarigheden eller begrænsninger i anvendelsen til patienter, der er refraktære eller intolerante over for andre behandlinger, og til læger med erfaring i behandling af sjældne mykoser, blev ikke anset for tilstrækkelige til at nedsætte risikoen for hepatotoksicitet til et acceptabelt niveau.

Litteraturhenvisninger.

1. Garcia Rodriguez *et al.* A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazol 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.

Mere om lægemidlet

Ketoconazol er et lægemiddel, der anvendes til behandling af infektioner forårsaget af svampe, der angriber huden, og gærsvampe. Ketoconazol til oral brug (gennem munden) har været godkendt i EU siden 1981, og senere formuleringer til lokal brug (på huden), såsom cremer, salver og shampooer, er blevet tilgængelige.

Orale formuleringer af ketoconazol har været godkendt i EU via nationale procedurer og markedsføres på nuværende tidspunkt i flere EU medlemsstater under forskellige handelsnavne, herunder Nizoral og Fungoral.

Mere om proceduren

Gennemgangen af lægemidler indeholdende oralt ketoconazol blev indledt i juli 2011 på anmodning af Frankrig i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. I juni 2011 konkluderede den franske lægemiddelstyrelse, at benefit/risk-forholdet for oral til ketoconazol var negativt, og suspendede de eksisterende markedsføringstilladelser i Frankrig. Følgelig anmodede den franske lægemiddelstyrelse CHMP om at foretage en fyldestgørende vurdering af benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ketoconazol og fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i hele EU.

Gennemgangen af oralt ketoconazol blev foretaget af EMA's Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog EMA's endelige udtalelse.

CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som vedtog en beslutning, som er gyldige i hele EU.

For at ophæve suspensionen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen for oralt ketoconazol fremlægge overbevisende data, der udpeger en gruppe af patienter, hos hvem fordelene ved lægemidlet overstiger dets risici.

Kontakt vores pressesekretærer

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu