



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 de outubro de 2013
EMA/584237/2013

Suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para cetoconazol para administração oral

O benefício do cetoconazol para administração oral não é superior ao risco de lesão hepática nas infeções fúngicas

Em 25 de julho de 2013, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo cetoconazol para administração oral em toda a União Europeia (UE). O CHMP concluiu que o risco de lesão hepática é superior aos benefícios do tratamento das infeções fúngicas.

Os doentes que se encontram a tomar cetoconazol oral para infeções fúngicas devem marcar uma consulta não urgente com o médico assistente para discutir tratamentos alternativos adequados. Os médicos devem deixar de prescrever o cetoconazol oral e devem rever as opções de tratamento dos doentes.

A revisão em toda a UE do cetoconazol oral foi desencadeada pela suspensão do medicamento em França. A agência de medicamentos francesa, a Agência Nacional Francesa para a Segurança dos Medicamentos e Produtos de Saúde (ANSM), concluiu que a relação risco-benefício do cetoconazol oral era negativa, devido a um elevado nível de lesões hepáticas associadas ao medicamento e tendo em conta os tratamentos alternativos atualmente disponíveis, os quais são considerados mais seguros. A legislação europeia requer uma abordagem europeia coordenada quando um Estado-Membro toma uma ação regulamentar relativamente a um medicamento que se encontra autorizada em mais do que um país.

Depois de avaliar os dados disponíveis relacionados com os riscos do cetoconazol oral, o CHMP concluiu que, apesar de as lesões hepáticas, como a hepatite, serem um efeito secundário conhecido dos medicamentos antifúngicos, a incidência e a gravidade das lesões hepáticas com o cetoconazol oral eram superiores às de outros antifúngicos. O CHMP mostrou-se preocupado com as notificações de lesão hepática ocorridas logo no início do tratamento com as doses recomendadas, não tendo sido possível identificar medidas para uma redução adequada deste risco. O Comité concluiu também que o benefício clínico do cetoconazol oral não é certo, considerando que são limitados os dados relativos à sua eficácia e que não cumprem as normas atuais, além de existirem disponíveis tratamentos alternativos.

Considerando a taxa aumentada de lesão hepática e a disponibilidade de tratamentos antifúngicos alternativos, o CHMP concluiu que os benefícios não eram superiores aos riscos. As formulações tópicas



do cetoconazol (como cremes, pomadas e champôs) podem continuar a ser utilizadas, na medida em que a quantidade de cetoconazol absorvida pelo organismo é muito baixa com estas formulações.

Em 11 de outubro de 2013, o parecer do CHMP foi enviado para a Comissão Europeia, a qual o aprovou e adotou uma decisão final juridicamente vinculativa válida em toda a UE.

A Agência Europeia de Medicamentos está ciente de que o cetoconazol tem um uso não conforme no tratamento de doentes com o síndrome de Cushing. Para garantir que estes doentes não são deixados sem tratamento, as autoridades nacionais competentes podem disponibilizar estes medicamentos sob condições controladas.

Informações destinadas aos doentes

- O cetoconazol administrado por via oral (pela boca) foi suspenso após uma revisão dos dados que demonstram a existência de uma toxicidade hepática (do fígado) mais elevada com este medicamento, em comparação com outros medicamentos antifúngicos.
- Se estiver atualmente a tomar cetoconazol por via oral para o tratamento de infeções fúngicas, fale com o seu médico na próxima consulta de rotina, para prescrição de tratamentos alternativos adequados.
- Se estiver a tomar formulações tópicas do cetoconazol (como cremes, pomadas e champôs), pode continuar o tratamento, na medida em que a quantidade de cetoconazol absorvida pelo organismo é muito baixa com estas formulações.
- Caso ainda tenha dúvidas, deve contactar o seu médico ou farmacêutico.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

Os profissionais de saúde devem seguir as seguintes recomendações:

- Considerando que o cetoconazol oral deixou de ser recomendado, os médicos devem rever os doentes que estão a ser tratados com este medicamento para infeções fúngicas, de modo a suspenderem o tratamento ou escolherem um tratamento alternativo adequado.
- As formulações tópicas de cetoconazol têm uma absorção sistémica extremamente baixa, pelo que estas podem continuar a ser utilizadas nas indicações atualmente aprovadas.
- Os farmacêuticos devem recomendar, aquando da apresentação de uma receita de cetoconazol oral para infeções fúngicas, que os doentes marquem uma consulta com o médico assistente.

As recomendações da Agência baseiam-se numa revisão realizada pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), que analisou os dados disponíveis relativos aos benefícios do cetoconazol oral e ao risco de hepatotoxicidade a partir de estudos pré-clínicos e clínicos, notificações espontâneas de casos pós-comercialização no mercado, estudos epidemiológicos e literatura científica. O Comité considerou ainda a avaliação realizada por um grupo de especialistas no tratamento de infeções.

- Ainda que o potencial de hepatotoxicidade seja um efeito de classe com os antifúngicos azóis, os dados avaliados demonstraram que a incidência e a gravidade da hepatotoxicidade são mais elevadas com o cetoconazol do que com outros agentes antifúngicos.¹ Os casos notificados de hepatotoxicidade incluíram hepatite, cirrose e insuficiência hepática, com resultados fatais ou que implicaram um transplante hepático.

- De um modo geral, o surgimento da hepatotoxicidade ocorreu entre 1 e 6 meses após o início do tratamento, embora também tenha sido notificada mais cedo, antes de 1 mês após o início do tratamento, e na dose diária recomendada de 200 mg.
- Os estudos de eficácia relativos ao cetoconazol oral são limitados e não foram efetuados em consonância com as normas orientadoras mais recentemente acordadas². Existem também dados inadequados para apoiar a eficácia do cetoconazol quando outros tratamentos falharam ou não são tolerados, ou quando foi detetada resistência.
- As medidas de minimização dos riscos propostas, como limitar a duração do tratamento ou restringir a utilização a doentes refratários ou intolerantes a tratamentos alternativos e a médicos com experiência no tratamento de infeções fúngicas raras, não foram consideradas suficientes para reduzir o risco de hepatotoxicidade para um nível aceitável.

Referências.

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. Norma orientadora relativa à avaliação clínica de agentes antifúngicos para o tratamento e profilaxia de doenças fúngicas invasivas CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, abril 2010 (*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*).

Informações adicionais acerca do medicamento

O cetoconazol é um medicamento antifúngico utilizado para o tratamento de infeções causadas por dermatófitos e leveduras. O cetoconazol administrado por via oral (pela boca) está autorizado na UE desde 1980. Posteriormente, foram disponibilizadas formulações tópicas (para a pele), como cremes, pomadas e champôs.

As formulações orais de cetoconazol foram autorizadas na UE através de procedimentos nacionais e, atualmente, estão disponíveis em diversos Estados-Membros da UE com diferentes nomes comerciais, incluindo Nizoral e Fungoral.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão do cetoconazol para administração oral foi iniciada em julho de 2011, na sequência de um pedido da França, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. Em junho de 2011, a agência de medicamentos de França concluiu que a relação risco-benefício do cetoconazol oral era negativa e suspendeu as Autorizações de Introdução no Mercado existentes em França. Por conseguinte, a agência francesa solicitou à EMA a realização de uma avaliação completa da relação risco-benefício dos medicamentos contendo cetoconazol para administração oral e a emissão de um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em toda a UE.

A revisão do cetoconazol foi efetuada pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA, responsável por todas as questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer final da EMA.

O parecer do CHMP foi remetido para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa válida em toda a UE.

Para o levantamento da suspensão, o titular da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento contendo cetoconazol para administração oral deverá apresentar dados convincentes e sólidos para identificar uma população de doentes na qual os benefícios do medicamento sejam superiores aos riscos.

Contactar o nosso escritório de imprensa

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu