



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 октомври 2013 г.
EMA/584237/2013

Временно спиране на разрешенията за употреба на перорален кетоконазол

Ползите от перорален кетоконазол при лечение на гъбични инфекции не надвишават рисковете от чернодробно увреждане

На 25 юли 2013 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Европейската агенция по лекарствата препоръча временно спиране на разрешенията за употреба на лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи кетоконазол, в Европейския съюз (ЕС). CHMP заключи, че рискът от чернодробно увреждане е по-висок от ползите при лечение на гъбични инфекции.

Пациентите, които понастоящем приемат перорален кетоконазол за гъбични инфекции, трябва да назначат редовен час за преглед при своя лекар, за да обсъдят подходящите алтернативни терапии. Лекарите следва да спрат да предписват перорален кетоконазол и да преразгледат вариантите за лечение на пациентите.

Прегледът на перорален кетоконазол в целия ЕС е предприет вследствие на временното спиране на лекарството във Франция. Френската агенция по лекарствата, Националната агенция за безопасност на лекарствените и здравните продукти (ANSM), заключи, че съотношението полза/риск за перорален кетоконазол е отрицателно поради високите нива на чернодробни увреждания, свързани с лекарството, и с оглед на наличните към момента алтернативни терапии, които се считат за по-безопасни. Европейското законодателство изисква координиран подход в Европа, когато държава членка предприеме нормативно действие във връзка с лекарство, разрешено за употреба в повече от една държава.

След оценка на наличните данни за рисковете, свързани с перорален кетоконазол, CHMP заключи, че въпреки че хепатитът е известна нежелана лекарствена реакция при противогъбичните лекарствени продукти, честотата и тежестта на чернодробните увреждания с перорален кетоконазол са по-високи, отколкото при другите противогъбични средства. CHMP изрази безпокойство, че съобщенията за чернодробни увреждания възникват на ранен етап след начало на лечение с препоръчителните дози, както и че не е възможно да се определят мерки за адекватно намаляване на този риск. Освен това Комитетът заключи, че клиничната полза от перорален кетоконазол е несигурна, тъй като данните за неговата ефективност са ограничени и не отговарят на текущите стандарти, както и че са налични алтернативни терапии.



Като се вземе предвид високият процент на чернодробни увреждания и наличието на алтернативни противогъбични терапии, CHMP стига до заключението, че ползите не надвишават рисковете. Лекарствените форми за локално приложение на кетоконазол (като кремове, мехлеми и шампоани) могат да продължат да се използват, тъй като при тях количеството кетоконазол, абсорбирано от тялото, е много малко.

Становището на CHMP е изпратено до Европейската комисия, която го одобрява и приема окончателното правнообвързващо решение, валидно в целия ЕС, на 11 октомври 2013 г.

Европейската агенция по лекарствата взема предвид, че кетоконазол се използва извън одобрените показания за лечение на пациенти със синдром на Кушинг. За да гарантират, че тези пациенти няма да останат без лечение, компетентните национални органи могат да разрешат предлагането на тези лекарства при контролирани условия.

Информация за пациентите

- Пероралният (за прием през устата) кетоконазол е временно спрял от употреба след преразглеждане на данните, които показват по-висока чернодробна токсичност на това лекарство в сравнение с други противогъбични лекарства.
- Ако в момента приемате перорален кетоконазол за гъбични инфекции, при рутинно посещение трябва да обсъдите с Вашия лекар подходящите алтернативни терапии.
- Ако приемате лекарствени форми за локално приложение на кетоконазол (като кремове, мехлеми и шампоани), можете да продължите Вашето лечение, тъй като при тях количеството кетоконазол, абсорбирано от тялото, е много малко.
- Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Информация за здравните специалисти

Здравните специалисти трябва да спазват следните препоръки:

- Тъй като перорален кетоконазол вече не се препоръчва, лекарите трябва да преразгледат лечението на пациентите с това лекарство за гъбични инфекции с оглед на спирането на лечението или избирането на подходящо алтернативно лечение.
- Лекарствените форми за локално приложение на кетоконазол имат много ниска системна абсорбция и могат да продължат да се използват съгласно действащите условия.
- Фармацевтите трябва да насочват пациентите с рецепти за перорален кетоконазол за гъбични инфекции към техния лекуващ лекар.

Препоръките на Агенцията се основават на прегледа на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), който разглежда наличните данни относно ползите от перорален кетоконазол и риска от хепатотоксичност от предклинични и клинични проучвания, спонтанни съобщения след пускане на пазара, епидемиологични проучвания и научната литература. Комитетът взема предвид и препоръките на група специалисти в лечението на инфекции.

- Въпреки че потенциалът за хепатотоксичност е ефект, характерен за класа азолови противогъбични средства, оценените данни показват, че честотата и тежестта на хепатотоксичност са по-високи при кетоконазол, отколкото при другите противогъбични средства.¹ Съобщените случаи на хепатотоксичност включват хепатит, цироза и чернодробна недостатъчност с летален изход или налагащи чернодробна трансплантация.

- Като цяло хепатотоксичност възниква между 1 и 6 месеца след началото на лечението, но е съобщавана и по-рано от 1 месец след началото на лечение с препоръчителната дневна доза от 200 mg.
- Проучванията за ефикасност на перорален кетоконазол са ограничени и не са извършени съгласно най-новите одобрени насоки². Освен това не са налични достатъчно данни, които подкрепят ефикасността на кетоконазол, когато другите лечения не дават резултат, няма поносимост към тях или се открива резистентност.
- Предложените мерки за минимизиране на риска като ограничаване на продължителността на лечение, ограничаване на употребата при пациенти, които не отговарят на или са развили непоносимост към алтернативните терапии, и разрешаване на предписването единствено от лекари с опит в лечението на редки гъбични инфекции, не са сметени за достатъчни за намаляване на риска от хепатотоксичност до приемливо ниво.

Използвана литература.

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.

Повече за лекарството

Кетоконазол е противогъбично лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинени от дерматофити и дрожди. Кетоконазол за перорален прием (през устата) е разрешен за употреба в ЕС от 1980 г., а по-късно започват да се предлагат и лекарствени форми за локално приложение (върху кожата) като кремове, мехлеми и шампоани.

Лекарствените форми за перорално приложение на кетоконазол са разрешени за употреба в ЕС чрез национални процедури и в момента се предлагат в няколко държави членки под различни търговски имена, включително Nizoral и Fungoral.

Повече за процедурата

Прегледът на данните относно перорален кетоконазол започва през юли 2011 г. по молба на Франция, съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО. През юни 2011 г. френската агенция по лекарствата стига до заключението, че съотношението полза/риск на перорален кетоконазол е отрицателно, и временно спира действащите разрешения за употреба във Франция. Впоследствие френската агенция иска ЕМА да извърши пълна оценка на съотношението полза/риск на съдържащите кетоконазол лекарства за перорално приложение и да издаде становище дали разрешенията за употреба следва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени в ЕС.

Преразглеждането на перорален кетоконазол е извършено от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на ЕМА, отговарящ за всички въпроси, засягащи лекарствата за хуманна употреба, който приема окончателното становище на ЕМА.

Становището на CHMP е изпратено до Европейската комисия, която издава окончателното правнообвързващо решение, валидно в целия ЕС.

За да бъде отменено временното спиране, притежателят на разрешението за употреба на перорален кетоконазол трябва да предостави убедителни данни, посочващи група пациенти, при които ползите от лекарството надвишават рисковете.

Свържете се с нашия пресцентър

Monika Benstetter или Martin Harvey

Тел. +44 (0)20 7418 8427

Ел. поща: press@ema.europa.eu