



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 października 2013 r.  
EMA/584237/2013

## Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla doustnego ketokonazolu

Korzyści wynikające ze stosowania doustnego ketokonazolu w leczeniu zakażeń grzybiczych nie przewyższają ryzyka uszkodzenia wątroby

W dniu 25 lipca 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leków doustnych zawierających ketokonazol na terenie całej Unii Europejskiej (UE). CHMP uznał, że ryzyko uszkodzenia wątroby przewyższa korzyści wynikające ze stosowania leku w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Pacjenci aktualnie stosujący doustny ketokonazol w leczeniu zakażeń grzybiczych powinni omówić inne opcje leczenia ze swoim lekarzem podczas następnej wizyty. Lekarze powinni zaprzestać przepisywania doustnego ketokonazolu oraz przeanalizować alternatywne opcje leczenia pacjentów.

Procedura ponownej oceny dotyczącej doustnego ketokonazolu na terenie UE została wszczęta w następstwie decyzji o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu na terenie Francji. Francuska agencja ds. leków, Narodowa Agencja Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM), uznała, że stosunek korzyści do ryzyka doustnego ketokonazolu był niekorzystny z uwagi na wysoki poziom uszkodzenia wątroby związany ze stosowaniem leku oraz że obecnie dostępne są inne metody leczenia uznawane za bezpieczniejsze. Prawo europejskie wymaga skoordynowanego podejścia w przypadku podjęcia przez państwo członkowskie działań nadzorczych związanych z lekiem dopuszczonym do obrotu na terenie większej liczby państw.

Na podstawie uzyskanych danych dotyczących ryzyka stosowania doustnego ketokonazolu CHMP uznał, że pomimo faktu, iż uszkodzenie wątroby, takie jak zapalenie wątroby, jest znanym działaniem niepożądanym leków przeciwgrzybiczych, to jego częstość występowania i nasilenie w przypadku stosowania doustnego ketokonazolu są wyższe w porównaniu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi. CHMP wyraził obawę z powodu zgłoszeń przypadków uszkodzenia wątroby, które wystąpiły we wczesnej fazie leczenia, oraz z powodu trudności w identyfikacji środków wystarczających do zmniejszenia tego ryzyka. Komitet uznał również, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania doustnego ketokonazolu są niepewne z uwagi na dostępność ograniczonej liczby danych dotyczących skuteczności, które nie spełniają aktualnych standardów, oraz z uwagi na dostępność alternatywnych opcji leczenia.

Po uwzględnieniu zwiększonej liczby przypadków uszkodzenia wątroby i dostępności alternatywnych leków przeciwgrzybiczych CHMP uznał, że korzyści wynikające ze stosowania leku nie przewyższają ryzyka. Postacie farmaceutyczne ketokonazolu do stosowania miejscowego (takie jak kremy, maści lub



szampony) mogą być nadal stosowane, ponieważ ilość ketokonazolu wchłanianego przez ciało jest w przypadku tych produktów bardzo niewielka.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która ją zatwierdziła i w dniu 11 października 2013 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej Unii Europejskiej.

Europejska Agencja Leków jest świadoma tego, że ketokonazol stosowany jest niezgodnie z zaleceniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. Aby zapewnić tym pacjentom odpowiednie leczenie, właściwe organy narodowe mogą udostępniać te leki pod ścisłym nadzorem lekarza.

### **Informacje dla pacjentów**

- Stosowany doustnie ketokonazol został zawieszony po przeprowadzeniu oceny danych, które wykazały wyższą toksyczność leku względem wątroby w porównaniu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi.
- W przypadku przyjmowania doustnego ketokonazolu w leczeniu zakażeń grzybiczych należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym podczas kolejnej rutynowej wizyty w celu omówienia alternatywnych opcji leczenia.
- Można kontynuować leczenie postaciami farmaceutycznymi ketokonazolu do stosowania miejscowego (takimi jak kremy, maści lub szampony), ponieważ ilość ketokonazolu wchłanianego przez ciało jest w przypadku tych produktów bardzo niewielka.
- Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Informacje dla personelu medycznego**

Personel medyczny powinien przestrzegać następujących zaleceń:

- Ponieważ nie zaleca się już stosowania doustnego ketokonazolu, lekarze powinni przeanalizować sytuację leczonych pacjentów, biorąc pod uwagę możliwość przerwania leczenia lub zastosowania alternatywnej opcji terapii.
- Postacie ketokonazolu do stosowania miejscowego charakteryzują się niskim wchłanianiem ogólnoustrojowym, są dopuszczone do obrotu i mogą być nadal stosowane.
- Farmaceuci powinni kierować pacjentów z przepisany doustnym ketokonazolem do lekarzy prowadzących.

Zalecenia Agencji oparte są na ocenie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który przeanalizował dostępne dane na temat korzyści stosowania doustnego ketokonazolu i ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności, uzyskane z badań przedklinicznych i klinicznych, spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, badań epidemiologicznych i piśmiennictwa naukowego. Komitet rozważył też porady grupy specjalistów w dziedzinie leczenia zakażeń.

- Choć hepatotoksyczność jest charakterystycznym skutkiem działania azolowych środków przeciwgrzybiczych, uzyskane dane wskazują na wyższą częstość występowania i większe nasilenie hepatotoksyczności związanej z leczeniem doustnym ketokonazolem w porównaniu do innych środków przeciwgrzybiczych<sup>1</sup>. Zgłoszone przypadki hepatotoksyczności obejmowały zapalenie, marskość i niewydolność wątroby z przypadkami śmiertelnymi lub wymagającymi wykonania przeszczepu wątroby.

- Hepatotoksyczność występowała zasadniczo pomiędzy 1. i 6. miesiącem leczenia, ale została również odnotowana przed ukończeniem 1. miesiąca leczenia podczas stosowania leku w zalecanej dawce dobowej wynoszącej 200 mg.
- Badania dotyczące skuteczności doustnego ketokonazolu są ograniczone i nie zostały przeprowadzone zgodnie z najnowszymi wytycznymi<sup>2</sup>. Dane wspierające skuteczność ketokonazolu w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia (w tym wystąpienia nietolerancji lub oporności na leki) są również niewystarczające.
- Zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka, takie jak skrócenie czasu leczenia, ograniczenie leczenia do pacjentów opornych lub nietolerujących alternatywnych metod leczenia oraz do lekarzy doświadczonych w leczeniu rzadkich zakażeń grzybiczych, uznano za niewystarczające do zminimalizowania ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności do dopuszczalnego poziomu.

Piśmiennictwo.

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.

## Więcej informacji o leku

Ketokonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym stosowanym w leczeniu zakażeń wywołanych przez dermatofity i drożdże. Ketokonazol do stosowania doustnego jest dopuszczony do obrotu na terenie UE od 1980 r. Później pojawiły się postacie leku do stosowania miejscowego, takie jak kremy, maści i szampony.

Postacie ketokonazolu do stosowania doustnego zostały dopuszczone do obrotu na terenie UE w drodze procedur krajowych i są obecnie dostępne w kilku państwach członkowskich UE pod różnymi nazwami handlowymi, w tym pod nazwami Nizoral i Fungoral.

## Więcej informacji o procedurze

Ponowną ocenę doustnego ketokonazolu zapoczątkowano w lipcu 2011 r. na wniosek Francji zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. W czerwcu 2011 r. francuska agencja ds. leków uznała stosunek korzyści do ryzyka doustnego ketokonazolu za niekorzystny i zawiesiła obowiązujące pozwolenia na dopuszczenie go do obrotu na terenie Francji. W rezultacie francuska agencja wystąpiła do EMA z wnioskiem o przeprowadzenie pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol i wydanie opinii, czy przyznane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane na terenie całej UE.

Ponowną ocenę doustnego ketokonazolu przeprowadził Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający przy EMA, odpowiedzialny za wszystkie kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko EMA w tej sprawie.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która przyjęła ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej Unii Europejskiej.

W celu zniesienia zawieszenia dla doustnego ketokonazolu podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć przekonujące dane wskazujące grupę pacjentów, w której korzyści wynikające ze stosowania leku przewyższają ryzyko.

#### **Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych**

---

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)