



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. októbra 2013
EMA/584237/2013

Pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre perorálny ketokonazol

Prínos perorálneho ketokonazolu neprevyšuje riziko poškodenia pečene pri liečbe plesňových infekcií

Dňa 25. júla 2013 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) Európskej agentúry pre lieky odporučil pozastaviť v celej Európskej únii (EÚ) povolenia na uvedenie na trh pre perorálne lieky obsahujúce ketokonazol. Výbor CHMP dospel k záveru, že riziko poškodenia pečene je väčšie ako prínosy pri liečbe plesňových infekcií.

Pacienti, ktorí v súčasnosti užívajú perorálny ketokonazol na plesňové infekcie, by mali navštíviť svojho lekára a porozprávať sa o vhodných alternatívnych možnostiach liečby. Lekári už nemajú predpisovať perorálny ketokonazol a musia preskúmať možnosti liečby pacientov.

Pozastavenie lieku vo Francúzsku viedlo k preskúmaniu perorálneho ketokonazolu v celej EÚ. Agentúra pre lieky vo Francúzsku, Národná agentúra pre bezpečnosť liekov a zdravotníckych výrobkov (ANSM) dospela k záveru, že pomer prínosu a rizika pre perorálny ketokonazol je negatívny vzhľadom na vysokú úroveň poškodenia pečene spojeného s liekom a vzhľadom na to, že v súčasnosti sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby, ktoré sa považujú za bezpečnejšie. Európska legislatíva vyžaduje koordinovaný európsky prístup, keď členský štát uskutoční regulačné kroky v súvislosti s liekom, ktorý je povolený vo viac ako jednej krajine.

Na základe posúdenia dostupných údajov o rizikách perorálneho ketokonazolu výbor CHMP dospel k záveru, že aj keď je poškodenie pečene, napríklad hepatitída, známym vedľajším účinkom protiplesňových liekov, výskyt a závažnosť prípadov poškodenia pečene pri použití perorálneho ketokonazolu sú vyššie ako v prípade iných protiplesňových liekov. Výbor CHMP mal výhrady, že hlásené prípady poškodenia pečene sa vyskytli skoro po začatí liečby odporúčanými dávkami, pričom nebolo možné identifikovať opatrenia na primerané zníženie tohto rizika. Výbor dospel tiež k záveru, že klinický prínos perorálneho ketokonazolu nie je istý, keďže údaje o jeho účinnosti sú obmedzené, nespĺňajú platné normy a k dispozícii sú alternatívne možnosti liečby.

Vzhľadom na zvýšenú mieru poškodenia pečene a dostupnosť alternatívnej protiplesňovej liečby výbor CHMP dospel k záveru, že prínosy neprevyšujú riziká. Zmesi ketokonazolu na lokálnu liečbu (napríklad krémy, maste a šampóny) sa môžu naďalej používať, keďže množstvo ketokonazolu absorbovaného v tele je veľmi nízke pri použití týchto zmesí.



Stanovisko výboru CVHMP bolo poslané Európskej komisii, ktorá toto stanovisko schválila a 11. októbra 2013 prijala konečné, právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

Európska agentúra pre lieky je informovaná o tom, že ketokonazol sa používa mimo schválených indikácií na liečbu pacientov s Cushingovým syndrómom. Na zabezpečenie, aby títo pacienti neostali bez liečby, príslušné vnútroštátne orgány môžu sprístupniť tieto lieky za kontrolovaných podmienok.

Informácie pre pacientov

- Perorálny (užíva sa ústami) ketokonazol bol pozastavený na základe preskúmania údajov preukazujúcich vyššiu pečennú toxicitu pri použití tohto lieku v porovnaní s inými protiplesňovými liekmi.
- Ak v súčasnosti užívate perorálny ketokonazol na plesňovú infekciu, mali by ste navštíviť svojho lekára a porozprávať sa o vhodných alternatívnych možnostiach liečby.
- Ak používate zmesi ketokonazolu na lokálnu liečbu (napríklad krémy, maste a šampóny), môžete v liečbe pokračovať, keďže množstvo ketokonazolu absorbovaného v tele je pri použití týchto zmesí veľmi nízke.
- Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára alebo lekárnika.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Zdravotnícki pracovníci musia dodržať tieto odporúčania:

- Keďže perorálny ketokonazol sa už neodporúča, lekári musia prehodnotiť liečbu pacientov liečených týmto liekom na plesňové infekcie s ohľadom na ukončenie liečby alebo zvolenie vhodnej alternatívnej liečby.
- Zmesi ketokonazolu na lokálnu liečbu majú veľmi nízku systémovú absorpciu a môžu sa naďalej používať tak, ako sú v súčasnosti schválené.
- Lekárnici majú odkázať pacientov, ktorí majú predpísaný perorálny ketokonazol na plesňovú infekciu, na ošetrojúceho lekára.

Odporúčania agentúry sú založené na preskúmaní realizovanom Výborom pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zhodnotil dostupné údaje o prínosoch perorálneho ketokonazolu a riziko hepatotoxicity v rámci predklinických a klinických štúdií, spontánne prípadové hlásenia po uvedení na trh, epidemiologické štúdie a odbornú literatúru. Výbor vzal tiež do úvahy odporúčanie skupiny odborníkov na liečbu infekcií.

- Aj keď je potenciálna hepatotoxicita typickým účinkom lieku zo skupiny azolových protiplesňových liekov, z posúdených údajov vyplýva, že výskyt a závažnosť hepatotoxicity sú väčšie pri použití ketokonazolu ako pri použití iných protiplesňových liekov.¹ Hlásené prípady hepatotoxicity zahŕňali hepatitídu, cirhózu a zlyhávanie pečene končiace smrťou alebo vyžadujúce transplantáciu pečene.
- Nástup hepatotoxicity sa pozoroval zvyčajne 1 až 6 mesiacov po začatí liečby, bol však hlásený aj skôr ako 1 mesiac po začatí liečby odporúčanou dennou dávkou 200 mg.
- Štúdie účinnosti perorálneho ketokonazolu sú obmedzené a nevedli sa v súlade s najnovšími schválenými usmerneniami². Údaje na podporu účinnosti ketokonazolu, keď iná liečba nebola úspešná alebo keď sa zistila rezistencia, tiež nie sú dostatočné.
- Navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizika, napríklad obmedzenie trvania liečby alebo obmedzenie použitia lieku v prípade pacientov, ktorí sú refraktérni na alternatívnu liečbu alebo

takúto liečbu netolerujú, a lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou zriedkavých plesňových infekcií, sa nepovažovali sa dostatočné na zníženie rizika hepatotoxicity na prijateľnú úroveň.

Literatúra

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.

Ďalšie informácie o lieku

Ketokonazol je protiplesňový liek, ktorý sa používa na liečbu infekcií zapríčinených dermatofytmi a kvasinkami. Ketokonazol užívaný perorálne (ústami) je v EÚ povolený od 80. rokov 20. storočia a neskôr boli sprístupnené zmesi na lokálnu liečbu (na kožu), napríklad krémy, maste a šampóny.

Perorálne zmesi ketokonazolu boli v EÚ povolené na základe vnútroštátnych postupov a v súčasnosti sú dostupné v niekoľkých členských štátoch EÚ pod rôznymi obchodnými názvami vrátane názvu Nizoral a Fungoral.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie perorálneho ketokonazolu sa začalo v júli 2011 na žiadosť Francúzska podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Agentúra pre lieky vo Francúzsku v júni 2011 dospela k záveru, že pomer prínosu a rizika pre perorálny ketokonazol je negatívny a pozastavila vo Francúzsku existujúce povolenia na uvedenie na trh. Francúzska agentúra následne požiadala agentúru EMA, aby uskutočnila úplné posúdenie pomeru prínosu a rizika pre perorálne lieky obsahujúce ketokonazol a aby vydala stanovisko k tomu, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť v celej EÚ.

Preskúmanie perorálneho ketokonazolu uskutočnil Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMA, ktorý zodpovedá za všetky otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal konečné stanovisko agentúry EMA.

Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá vydala konečné, právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

Na zrušenie pozastavenia musí držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre perorálny ketokonazol predložiť presvedčivé údaje, na základe ktorých sa identifikuje skupina pacientov, v prípade ktorých prínosy lieku prevyšujú riziká spojené s jeho používaním.

Obráťte sa na našich tlačových zástupcov

Monika Benstetterová alebo Martin Harvey

Telefónne číslo: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu