



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. oktober 2013
EMA/584237/2013

Začasen umik dovoljenj za promet s peroralnimi zdravili, ki vsebujejo ketokonazol

Korist peroralnega ketokonazola ne odtehta tveganja jetrne poškodbe pri glivičnih okužbah

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila je 25. julija 2013 priporočil, da se dovoljenja za promet s peroralnimi zdravili, ki vsebujejo ketokonazol, začasno umaknejo po celotni Evropski uniji (EU). Odbor CHMP je sklenil, da je tveganje poškodbe jeter večje od koristi pri zdravljenju glivičnih okužb.

Bolniki, ki se zaradi glivičnih okužb trenutno zdravijo s peroralnim ketokonazolom, naj se neurgentno naročijo na obisk pri zdravniku, s katerim bosta pretehtala druge ustrezne oblike zdravljenja. Zdravniki ne smejo več predpisovati peroralnega ketokonazola in morajo ponovno proučiti možnosti zdravljenja bolnikov.

Pregled peroralnih zdravil, ki vsebujejo ketokonazol, po celotni EU je povzročil začasni umik zdravila v Franciji. Francoska agencija za zdravila, Nacionalna agencija za varnost zdravil in medicinskih pripomočkov (ANSM), je sklenila, da je razmerje med tveganji in koristmi peroralnega ketokonazola negativno zaradi velikega deleža poškodb jeter, povezanih z zdravilom, in glede na trenutno razpoložljive druge oblike zdravljenja, ki so varnejše. Evropska zakonodaja zahteva, da se izvaja usklajen pristop po celi Evropi, kadar država članica sproži regulativni ukrep, povezan z zdravilom, ki je odobreno v več kot eni državi.

Na podlagi ocene razpoložljivih podatkov o tveganjih pri peroralnem ketokonazolu je odbor CHMP sklenil, da čeprav je okvara jeter, kot je hepatitis, znani neželeni učinek antimikotikov, sta incidenca in resnost okvar jeter pri peroralnem ketokonazolu večji kot pri drugih antimikotikih. Odbor CHMP je bil zaskrbljen, da so se poročila o poškodbah jeter pojavila kmalu po uvedbi zdravljenja s priporočenimi odmerki in da ni bilo mogoče določiti ukrepov, ki bi zadostno zmanjšali to tveganje. Odbor je prav tako sklenil, da je klinična korist peroralnega ketokonazola negotova, saj so podatki o njegovi učinkovitosti omejeni in niso skladni s trenutnimi standardi, na voljo pa so tudi druge oblike zdravljenja.

Upoštevajoč povečano število poškodb jeter in dostopnost drugih antimikotičnih terapij je odbor CHMP sklenil, da koristi ne odtehtajo tveganj. Topične formulacije ketokonazola (kot so kreme, mazila in zdravilni šamponi) se lahko še naprej uporabljajo, saj je količina ketokonazola, ki se absorbira po telesu, v teh formulacijah zelo majhna.



Odbor CHMP je mnenje predložil Evropski komisiji, ki ga je potrdila in dne 11. oktobra 2013 sprejela končni pravno zavezujoči sklep, veljaven v celotni EU.

Evropska agencija za zdravila se zaveda, da se ketokonazol uporablja za zdravljenje bolnikov s Cushingovim sindromom, za kar ni indiciran. Da bi zagotovili, da bodo ti bolniki še naprej prejeli zdravljenje, lahko nacionalni pristojni organi odobrijo uporabo teh zdravil pod nadzorovanimi pogoji.

Informacije za bolnike

- Peroralni (z zaužitjem skozi usta) ketokonazol se je začasno umaknil iz prometa po pregledu podatkov, ki je pokazal veliko jetrno toksičnost pri tem zdravilu v primerjavi z drugimi antimikotiki (zdravili proti glivicam).
- Če jemljete peroralni ketokonazol za zdravljenje glivičnih okužb, se ob rednem obisku z zdravnikom posvetujte o drugih ustreznih oblikah zdravljenja.
- Če jemljete topične formulacije ketokonazola (kot so kreme, mazila in zdravilni šamponi), lahko nadaljujete zdravljenje, saj je količina ketokonazola, ki se absorbira po telesu, v teh formulacijah zelo majhna.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

Zdravstveni delavci naj upoštevajo naslednja priporočila:

- Ker peroralni ketokonazol ni več priporočljiv, naj zdravniki preučijo bolnike, ki se zdravijo s tem zdravilom zaradi glivične okužbe, in se odločijo, ali prekiniti zdravljenje ali izbrati drugo ustrezno obliko zdravljenja.
- Topične formulacije ketokonazola imajo zelo majhno sistemsko absorpcijo in se lahko še naprej uporabljajo, kot so trenutno odobrene.
- Farmacevti naj bolnike z receptom za peroralni ketokonazol proti glivičnim okužbam napotijo k njihovem zdravniku.

Priporočila Evropske agencije za zdravila temeljijo na pregledu Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki je preučil razpoložljive podatke o koristih peroralnega ketokonazola in tveganju hepatotoksičnosti iz predkliničnih ter kliničnih študij, spontanih poročil o primerih v obdobju trženja, epidemioloških študij in znanstvene literature. Odbor je prav tako upošteval nasvet skupine strokovnjakov za zdravljenje okužb.

- Čeprav je morebitna hepatotoksičnost učinek razreda azolnih antimikotikov, je ocena podatkov pokazala, da sta incidenca in resnost hepatotoksičnosti večji pri ketokonazolu kot pri drugih antimikotikih.¹ Poročani primeri hepatotoksičnosti so vključevali hepatitis, cirozo in jetrno odpoved s smrtnimi izidi ali potrebo po presaditvi jeter.
- Hepatotoksičnost se je navadno pojavila med 1 ter 6 meseci po začetku zdravljenja, vendar so o njej poročali tudi pred 1 mesecem po zdravljenju, in pri priporočenem odmerku 200 mg.
- Študije učinkovitosti peroralnega ketokonazola so omejene in se niso izvedle skladno z najsodobnejšimi smernicami.² Prav tako ni zadostnih podatkov, ki bi podprli učinkovitost ketokonazola, kadar druge oblike zdravljenja niso uspešne, jih bolnik ne prenaša ali pa se je ugotovila rezistenca.

- Predlagani ukrepi za zmanjševanje tveganja, kot so omejitve trajanja zdravljenja ali omejitve uporabe na bolnike, ki so neodzivni na druga zdravljenja ali jih ne prenašajo, in na zdravnike z izkušnjami z zdravljenjem redkih glivičnih okužb, niso bili zadostni za zmanjšanje tveganja hepatotoksičnosti na sprejemljivo raven.

Referenčna literatura.

1. Garcia Rodriguez in sod. 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.

Več o zdravilu

Ketokonazol je antimikotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo dermatofiti in kvasovke. Peroralni (z zaužitjem skozi usta) ketokonazol je v EU odobren od leta 1980, pozneje pa je sledila še odobritev topičnih (kožnih) formulacij, kot so kreme, mazila in zdravilni šamponi.

Peroralne formulacije ketokonazola so se v EU odobrile z nacionalnimi postopki in so trenutno na voljo v več državah članicah EU pod različnimi trgovskimi imeni, vključno z zdraviloma Nizoral in Fungoral.

Več o postopku

Pregled peroralnega ketokonazola je bil julija 2011 sprožen na zahtevo Francije v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Francoska agencija za zdravila je junija 2011 sklenila, da je razmerje med tveganji in koristmi peroralnega ketokonazola negativno in začasno umaknila dovoljenja za promet z zdravilom v Franciji. Posledično je francoska agencija Evropsko agencijo za zdravila zaprosila za popolno oceno razmerja med tveganji in koristmi peroralnih zdravil, ki vsebujejo ketokonazol, ter izdajo mnenja o tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdravilom obdržijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo.

Pregled peroralnega ketokonazola je opravil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila, pristojnemu za vsa vprašanja, povezana z zdravili za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije.

Mnenje odbora CHMP je bilo poslano Evropski komisiji, ki je izdala končni pravno zavezujoči sklep, veljaven po celotni EU.

Za preklic začasnega umika mora imetnik dovoljenja za promet s peroralnim ketokonazolom predložiti prepričljive podatke, s katerimi se bo ugotovila skupina bolnikov, pri katerih koristi zdravila odtehtajo njegova tveganja.

Stopite v stik z našimi tiskovnimi predstavniki

Monika Benstetter ali Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu