



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. října 2013
EMA/584237/2013

Pozastavení rozhodnutí o registraci pro perorální ketokonazol

Přínosy perorálního ketokonazolu nepřevyšují u plísňových infekcí riziko poškození jater

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky dne 25. července 2013 doporučil, aby rozhodnutí o registraci perorálních léčivých přípravků obsahujících ketokonazol bylo v rámci celé Evropské unie (EU) pozastaveno. Výbor CHMP dospěl k závěru, že riziko poškození jater je vyšší než přínosy při léčbě plísňových infekcí.

Pacienti, kteří v současné době užívají perorální ketokonazol kvůli plísňovým infekcím, by si měli na vyhovující termín domluvit schůzku se svým lékařem a prodiskutovat vhodné alternativní možnosti léčby. Lékaři by již neměli perorální ketokonazol nadále předepisovat a měli by u pacientů přezkoumat možnosti jejich léčby.

Přezkoumání perorálního ketokonazolu v rámci EU bylo spuštěno pozastavením léčivého přípravku ve Francii. Francouzská agentura pro léčivé přípravky, Národní agentura pro bezpečnost léčivých přípravků a zdravotnických přípravků (ANSM), dospěla k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálního ketokonazolu je nepříznivý z důvodu vysoké úrovně poškození jater spojeného s léčivým přípravkem a vzhledem k aktuálně dostupným alternativním léčebným postupům, které jsou považovány za bezpečnější. Evropské právní předpisy vyžadují koordinovaný evropský přístup v případech, kdy některý členský stát podnikne regulační opatření týkající se léčivého přípravku, který je registrován ve více než jedné zemi.

Po zhodnocení dostupných údajů týkajících se rizik perorálního ketokonazolu dospěl výbor CHMP k závěru, že ačkoli je poškození jater, jako je hepatitida, známým nežádoucím účinkem protiplísňových léčivých přípravků, incidence a závažnost poškození jater u perorálního ketokonazolu je vyšší než u jiných protiplísňových přípravků. Výbor CHMP vyjádřil obavu, že hlášení o poškození jater se objevila záhy po zahájení léčby doporučenými dávkami a že nebylo možné identifikovat opatření pro odpovídající snížení tohoto rizika. Výbor také dospěl k závěru, že klinický přínos perorálního ketokonazolu je nejistý, protože množství údajů týkajících se jeho účinnosti je omezené a nesplňuje současné standardy, přičemž k dispozici jsou alternativní možnosti léčby.

Vzhledem ke zvýšené míře výskytu poškození jater a dostupnosti alternativních možností protiplísňové léčby dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy nepřevyšují rizika. Lokální lékové formy ketokonazolu



(např. krémy, masti nebo šampony) je možné i nadále užívat, protože množství ketokonazolu, které se u těchto lékových forem vstřebává do těla, je velmi malé.

Stanovisko výboru CHMP bylo zasláno Evropské komisi, která ho schválila a dne 11. října 2013 přijala konečné rozhodnutí právně závazné pro celou EU.

Evropská agentura pro léčivé přípravky si je vědoma skutečnosti, že ketokonazol se používá jako „off-label“ (mimo schválené indikace) léčba u pacientů s Cushingovým syndromem. Aby bylo zajištěno, že tito pacienti nebudou ponecháni bez léčby, příslušné vnitrostátní orgány mohou zpřístupnit tyto léčivé přípravky za kontrolovaných podmínek.

Informace pro pacienty

- Perorální (ústní) ketokonazol byl pozastaven po přezkoumání údajů, které prokázalo vyšší jaterní toxicitu tohoto léčivého přípravku ve srovnání s jinými protiplísňovými léčivými přípravky.
- Jestliže v současnosti užíváte perorální ketokonazol kvůli plísňové infekci, měl(a) byste se při běžné návštěvě obrátit na svého lékaře a prodiskutovat s ním vhodnou alternativní léčbu.
- Jestliže užíváte lokální lékové formy ketokonazolu (např. krémy, masti nebo šampony), můžete v léčbě pokračovat, neboť množství ketokonazolu, které se u těchto lékových forem vstřebává do těla, je velmi malé.
- Pokud máte jakékoli otázky, měl(a) byste se obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

Zdravotničtí pracovníci by měli dodržovat následující doporučení:

- Vzhledem k tomu, že perorální ketokonazol již není doporučován, měli by lékaři u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem kvůli plísňovým infekcím léčbu přezkoumat s výhledem na ukončení léčby nebo výběr vhodné alternativní léčby.
- Lokální lékové formy obsahující ketokonazol mají velmi nízkou systémovou absorpci a mohou se i nadále používat tak, jak jsou v současnosti schváleny.
- Lékárnici by měli odeslat pacienty s předpisem na perorální ketokonazol na plísňovou infekci zpět k ošetřujícímu lékaři.

Doporučení agentury je založeno na přezkoumání Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP), které se zaměřilo na dostupné údaje o přínosech perorálního ketokonazolu a o riziku hepatotoxicity z preklinických i klinických studií, spontánních hlášení případů z období po uvedení přípravku na trh, epidemiologických studií a vědecké literatury. Výbor též zvažil doporučení skupiny specialistů na léčbu infekcí.

- Ačkoli možná hepatotoxicita je účinkem celé třídy azolových protiplísňových přípravků, hodnocené údaje ukazují, že incidence a závažnost hepatotoxicity je u ketokonazolu vyšší než u jiných protiplísňových přípravků.¹ Hlášené případy hepatotoxicity zahrnovaly hepatitidu, cirhózu a selhání jater s fatálními následky nebo vyžadující transplantaci jater.
- K nástupu hepatotoxicity došlo obecně od jednoho do šesti měsíců po zahájení léčby, byl ale hlášen i dříve než za jeden měsíc po zahájení léčby a při doporučené denní dávce 200 mg.
- Studie účinnosti perorálního ketokonazolu jsou omezené a nebyly provedeny v souladu s nejnovějšími schválenými pokyny.² Údaje na podporu účinnosti ketokonazolu v případech, kdy jiná léčba selhala nebo nebyla snášena nebo byla zjištěna rezistence, jsou rovněž nedostatečné.

- Navrhovaná opatření pro minimalizaci rizik, např. omezení doby trvání léčby nebo omezení použití na pacienty refrakterní nebo nesnášenlivé vůči alternativní léčbě a omezení použití na lékaře se zkušenostmi s léčbou vzácných plísňových infekcí, nejsou považována za dostatečná ke snížení rizika hepatotoxicity na přijatelnou úroveň.

Literatura

1. Garcia Rodriguez a kol. 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, duben 2010.

Více o léčivém přípravku

Ketokonazol je protiplísňový léčivý přípravek používaný k léčbě infekcí způsobených dermatofyty a kvasinkami. Ketokonazol užívaný perorálně (ústí) je v EU registrován od roku 1980 a později byly zpřístupněny lokální (kožní) léčivé formy, např. krémy, masti a šampony.

Perorální léčivé formy ketokonazolu jsou v EU registrovány vnitrostátními postupy a v současnosti jsou k dispozici v několika členských státech EU pod různými obchodními názvy, včetně přípravků Nizoral a Fungoral.

Více o postupu

Přezkoumání perorálního ketokonazolu bylo zahájeno v červenci 2011 na žádost Francie podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. V červnu 2011 francouzská agentura pro léčivé přípravky dospěla k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálního ketokonazolu je nepříznivý, a pozastavila stávající registraci ve Francii. Následně francouzská agentura požádala Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o provedení úplného posouzení poměru přínosů a rizik perorálních léčivých přípravků obsahujících ketokonazol a o vydání stanoviska ohledně zachování, pozměnění, pozastavení nebo stažení rozhodnutí o registraci v rámci EU.

Přezkoumání perorálního ketokonazolu provedl Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA, jenž má na starosti všechny otázky týkající se humánních léčivých přípravků; ten pak přijal konečné stanovisko agentury.

Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která vydala konečné rozhodnutí právně závazné pro celou EU.

Aby bylo pozastavení zrušeno, musí držitel rozhodnutí o registraci pro perorální ketokonazol poskytnout přesvědčivé údaje, které identifikují skupinu pacientů, u nichž přínosy léčivého přípravku převyšují jejich rizika.

Kontakt na naše tiskové mluvčí

Monika Benstetter nebo Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu