



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. listopada 2013.  
EMA/584237/2013

## Suspenzija odobrenja za stavljanje lijeka u promet za oralni ketokonazol

Koristi oralnog ketokonazola ne nadmašuju rizik od oštećenja jetre u slučaju gljivičnih infekcija

Dana 25. srpnja 2013. Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove preporučilo je suspenziju odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže oralni ketokonazol u cijeloj Europskoj Uniji (EU). CHMP je zaključio da je u liječenju gljivičnih infekcija rizik od oštećenja jetre veći od koristi.

Bolesnici koji trenutno uzimaju oralni ketokonazol za gljivične infekcije trebaju zakazati konzultacije kod svojeg liječnika kako bi raspravili odgovarajuće alternativne terapije. Liječnici ne smiju više propisivati oralni ketokonazol, te trebaju razmotriti druge mogućnosti za liječenje bolesnika.

Pregled oralnog ketokonazola diljem EU potaknut je suspenzijom lijeka u Francuskoj. Francuska agencija za lijekove, Nacionalna agencija za zdravstvenu sigurnost proizvoda za zdravstvo (ANSM), zaključila je da je omjer koristi i rizika oralnog ketokonazola negativan s obzirom na velik broj oštećenja jetre povezan s lijekom, te se trenutno dostupna alternativna liječenja smatraju sigurnijima. Europsko zakonodavstvo zahtijeva koordinirani europski pristup ako jedna država članica poduzme regulatornu radnju s obzirom na lijek koji je odobren u više od jedne države.

Nakon procjene dostupnih podataka o rizicima povezanim s oralnim ketokonazolom, CHMP je zaključio da, iako je oštećenje jetre poput hepatitisa poznata nuspojava lijekova protiv gljivica, incidencija i ozbiljnost oštećenja jetre kod oralnog ketokonazola bile su većienego s drugim lijekovima protiv gljivica. CHMP izrazio je zabrinutost zato što su izvještaji o oštećenju jetre nastali u ranoj fazi nakon početka liječenja preporučenim dozama, te nije bilo moguće identificirati mjere za primjereno smanjivanje ovog rizika. Odbor je također zaključio da je neizvjesna klinička korist oralnog ketokonazola s obzirom da su podaci o njegovoj djelotvornosti ograničeni, te ne udovoljavaju aktualnim standardima, a postoje alternativne metode liječenja.

Uzimajući u obzir povišene stope oštećenja jetre i dostupnost alternativnih liječenja protiv gljivica, CHMP je zaključio da koristi ne nadmašuju rizike. Topikalne formulacije ketokonazola (poput krema, masti i šampona) mogu se i dalje primjenjivati s obzirom da je količina ketokonazola koja se apsorbira kroz tijelo iz ovih formulacija vrlo mala.

Mišljenje CHMP-a dostavljeno je Europskoj komisiji, koja ga je potvrdila i usvojila konačnu pravno obvezujuću odluku primjenjivu na cijelom prostoru EU dana 11. listopada 2013.



Europska agencija za lijekove svjesna je da se ketokonazol koristi za liječenje neodobrene indikacije u bolesnika sa Cushingovim sindromom. Kako bi se osiguralo da ovi bolesnici ne ostanu bez liječenja, nacionalna nadležna tijela smiju učiniti ove lijekove dostupnima u kontroliranim uvjetima.

### Informacije za bolesnike

- Oralni ketokonazol (uzima se na usta) suspendiran je nakon pregleda podataka kojim je utvrđena viša toksičnost kod ovog lijeka u usporedbi s drugim lijekovima protiv gljivica.
- Ako trenutno uzimate oralni ketokonazol protiv gljivičnih infekcija, konzultirajte se sa svojim liječnikom na sljedećem rutinskom pregledu i raspravite pogodna alternativna liječenja.
- Ako uzimate topikalne formulacije ketokonazola (poput krema, masti i šampona), možete ih i dalje primjenjivati s obzirom da je količina ketokonazola koja se apsorbira kroz tijelo iz ovih formulacija vrlo mala.
- Ako imate bilo kakvih pitanja, kontaktirajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

### Informacije za zdravstvene djelatnike

Zdravstveni djelatnici moraju se pridržavati ovih preporuka:

- S obzirom da oralni ketokonazol nije više preporučen, liječnici moraju pregledati terapije bolesnika koji se liječe ovim lijekom protiv gljivičnih infekcija i prekinuti liječenje ili odabrati odgovarajuće alternativno liječenje.
- Formulacije ketokonazola za topikalnu primjenu imaju vrlo nizak stupanj sistemske apsorpcije i mogu se nastaviti primjenjivati kako je trenutno odobreno.
- Ljekarnici trebaju uputiti bolesnike s receptom za oralni ketokonazol za liječenje gljivičnih infekcija njihovim ordinirajućim liječnicima.

Preporuke Agencije temelje se na pregledu provedenom od strane Povjerenstva za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP), koje je razmotrilo dostupne podatke o koristima oralnog ketokonazola i riziku od hepatotoksičnosti iz predkliničkih i kliničkih ispitivanja, spontanij prikaza slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, epidemioloških ispitivanja i znanstvene literature. Odbor je također uzeo u obzir savjet grupe stručnjaka s područja liječenja infekcija.

- Iako su izgledi za hepatotoksičnost učinak klase lijekova protiv gljivica koji sadrže azol, ocijenjeni podaci pokazuju da su incidencija i težina hepatotoksičnosti više kod ketokonazola nego u slučaju drugih lijekova protiv gljivica.<sup>1</sup> Prijavljeni slučajevi hepatotoksičnosti uključivali su hepatitis, cirozu i zatajenje jetre sa smrtonosnim ishodima ili su zahtijevali transplantaciju jetre.
- Nastup hepatotoksičnosti s ketokonazolom obično se događa između 1 i 6 mjeseci nakon početka liječenja, no hepatotoksičnost je prijavljena i unutar razdoblja kraćeg od 1 mjeseca nakon početka liječenja, te pri preporučenoj dnevnoj dozi od 200 mg.
- Ispitivanja djelotvornosti oralnog ketokonazola ograničena su i nisu provedena u skladu s najnovijim usuglašenim smjernicama<sup>2</sup>. Postoje nedovoljni podaci koji potvrđuju djelotvornost ketokonazola u slučajevima kada druga liječenja nisu uspješna ili se ne podnose, ili ako je otkrivena otpornost.
- Predložene mjere za smanjivanje rizika, poput ograničavanja trajanja liječenja ili ograničavanja uporabe na bolesnike rezistentne ili netolerantne na alternativne terapije i na liječnike koji imaju iskustva u liječenju rijetkih gljivičnih infekcija, ne smatraju se dostatnima za smanjivanje rizika od hepatotoksičnosti na prihvatljivu razinu.

## Reference.

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. Smjernica o kliničkoj procjeni sredstava protiv gljivica za liječenje i profilaksu invanzivne gljivične bolesti (Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease) CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, travanj 2010.

---

## Više o lijeku

Ketokonazol je sredstvo protiv gljivica koje se koristi za liječenje infekcija uzrokovanih dermatofitima i kvascima. Ketokonazol za oralnu primjenu (na usta) odobren je u EU-u od 1980., a kasnije su postale dostupne topikalne formulacije (za kožu), poput krema, masti i šampona.

Oralne formulacije ketokonazola odobrene su u EU-u putem nacionalnih postupaka, a trenutno su dostupne u nekoliko država članica EU-a pod različitim trgovačkim nazivima, uključujući Nizoral i Fungoral.

## Više o postupku

Pregled oralnog ketokonazola pokrenut je u srpnju 2011. na zahtjev Francuske, u skladu sa člankom 13. Direktive 2001/83/EC. U srpnju 2011., francuska agencija za lijekove zaključila je da je omjer koristi i rizika negativan i suspendirala je postojeće odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Francuskoj. Nastavno, francuska je agencija zatražila od EMA-e da provede cjelokupnu ocjenu omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže oralni ketokonazol, te da dostavi mišljenje o zadržavanju, izmjeni, suspenziji ili povlačenju odobrenja za stavljanje lijeka u promet diljem EU-a.

Pregled oralnog ketokonazola izvršilo je Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove, odgovornog za sva pitanja u vezi s lijekovima za ljudsku primjenu, koje je usvojilo završno mišljenje EMA-e.

Mišljenje CHMP-a proslijeđeno je Europskoj komisiji, koja je ga je usvojila kao pravno obvezujuću odluku na razini EU-a.

Kako bi se suspenzija ukinula, nositelj odobrenja za oralni ketokonazol mora dostaviti uvjerljive podatke koji identificiraju grupu bolesnika kod kojih koristi lijeka nadmašuju rizike.

---

## Obratite se našim dužnosnicima za tisak

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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