

Europejska Agencja Leków zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczanie do obrotu dla doustnych leków zawierających ketokonazol

Submitted by urpl_redaktor on Fri, 15/01/2016 - 11:52

26 lipca 2013r.

EMA/458028/2013

Europejska Agencja Leków zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczanie do obrotu dla doustnych leków zawierających ketokonazol

Korzyści ze stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol nie przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby w leczeniu infekcji grzybiczych

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee on Medicinal Products for Human Use, CHMP) Europejskiej Agencji Leków zalecił zawieszenie w całej Unii Europejskiej (UE) pozwoleń na dopuszczanie do obrotu doustnych leków zawierających ketokonazol. CHMP doszedł do wniosku, że ryzyko uszkodzenia wątroby przeważa nad korzyściami leczenia infekcji grzybiczych.

Pacjenci obecnie przyjmujący leki doustne zawierające ketokonazol w ramach leczenia infekcji grzybiczych, powinni umówić się w trybie normalnym na wizytę u lekarza w celu omówienia stosownego leczenia alternatywnego. Lekarze nie powinni przepisywać leków zawierających ketokonazol i powinni przeanalizować alternatywne opcje leczenia pacjentów.

Analiza doustnych leków zawierających ketokonazol została rozpoczęta na poziomie unijnym po zwieszeniu tych leków we Francji. Francuska agencja leków, Narodowa Agencja Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM), doszła do wniosku, że stosunek korzyści i ryzyka dla doustnych leków zawierających ketokonazol jest niekorzystny ze względu na wysoką liczbę uszkodzeń wątroby powiązanych z tymi lekami, a także biorąc pod uwagę dostępne obecnie bezpieczniejsze alternatywne leki. Przepisy europejski wymagają koordynacji postępowania w przypadku podjęcia przez państwo członkowskie decyzji dotyczących leku, który jest dopuszczony do stosowania w innych krajach.

Po przeanalizowaniu dostępnych danych dotyczących ryzyka dla doustnych leków zawierających ketokonazol, CHMP uznał że pomimo iż uszkodzenia wątroby jak np. zapalenie wątroby, są znanym działaniem niepożądanym leków przeciwgrzybiczych, częstość występowania i konsekwencje uszkodzenia wątroby w przypadku doustnych leków zawierających ketokonazol, były większe niż w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych. CHMP zwrócił uwagę, że zgłaszane przypadki uszkodzeń wątroby występowały wkrótce po rozpoczęciu leczenia w zalecanej dawce i nie było możliwe znalezienie odpowiednich środków pozwalających na stosowne ograniczenie tego ryzyka. Komitet także doszedł do wniosku, że kliniczne korzyści ze stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol są niewiarygodne, ponieważ dane dotyczące ich skuteczności są ograniczone i nie spełniają najnowszych standardów, a także są dostępne alternatywne leki przeciwgrzybicze.

Biorąc pod uwagę większą liczbę uszkodzeń wątroby oraz dostępność alternatywnych leków przeciwgrzybiczych, CHMP doszedł do wniosku, że korzyści nie przeważają nad ryzykiem. Ketokonazol do stosowania miejscowego (tj. kremy, maści i szampony) nadal może być stosowany, gdyż ilość wchłanianego ketokonazolu jest bardzo niewielka w przypadku tych postaci leku.

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji europejskiej w celu podjęcia prawnie obowiązującej decyzji.

Europejska Agencja Leków ma świadomość, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. Ażeby nie pozbawiać tych pacjentów leczenia, właściwe organy narodowe mogą udostępniać te leki na innych zasadach.

Informacje dla pacjentów

- Europejska Agencja Leków zaleciła zawieszenie doustnych leków zawierających ketokonazol, na podstawie przeglądu danych, który wykazał wyższą toksyczność dla wątroby w przypadku tego leku, w porównaniu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi.
- W przypadku przyjmowania doustnych leków zawierających ketokonazol w leczeniu infekcji grzybiczej, należy omówić z lekarzem podczas kolejnej wizyty odpowiednie, alternatywne metody leczenia.
- W przypadku przyjmowania ketokonazolu w postaci do stosowania miejscowo (np. kremy, maści i szampony), leczenie można kontynuować, gdyż ilość ketokonazolu, który ulega wchłonięciu jest bardzo niewielka, w przypadku tych postaci leku.
- W przypadku pytań należy się skontaktować z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

Przedstawiciele zawodów medycznych powinni stosować poniższe zalecenia:

- Ponieważ nie jest już zalecane stosowanie doustnych leków zawierających ketokonazol, lekarze powinni przeanalizować leczenie pacjentów, którym ten lek jest podawany w leczeniu infekcji grzybiczych, mając na uwadze przerwanie leczenia lub wybór odpowiedniego leczenia alternatywnego.
- Ketokonazol do stosowania miejscowego wchłania się w niewielkim stopniu i może być stosowany zgodnie z obecnymi zaleceniami.
- Farmaceuci powinni skierować pacjentów z receptami na doustne leki zawierające ketokonazol na infekcje grzybicze do lekarza prowadzącego leczenie.

Zalecenia Agencji oparte są na przeglądzie danych przeprowadzonym przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który obejmował dostępne dane dotyczące korzyści ze stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol oraz ryzyka hepatotoksyczności z badań przedklinicznych i klinicznych, zgłoszeń porejestracyjnych i spontanicznych, badań epidemiologicznych i literatury naukowej. Komitet także uwzględnił opinie grupy ekspertów ds. leczenia infekcji.

- Pomimo, że potencjalna hepatotoksyczność jest efektem klasy leków przeciwgrzybiczych zawierających azole, przeanalizowane dane wykazały, że częstość występowania i konsekwencje uszkodzenia wątroby są poważniejsze w przypadku ketokonazolu, niż w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych.¹ Zgłoszone przypadki obejmowały zapalenia wątroby, marskość wątroby i niewydolność wątroby zakończonej zgonem lub wymagającej przeszczepienia wątroby.
- hepatotoksyczność występowała zazwyczaj pomiędzy 1 a 6 miesiącem od rozpoczęcia leczenia, ale także bywała zgłaszana w pierwszym miesiącu leczenia, w stosowanej zalecanej dawce 200 mg.
- Badania skuteczności doustnych leków zawierających ketokonazol są ograniczone i nie były przeprowadzane zgodnie z najnowszymi wytycznymi². Brak argumentów za stosowaniem ketokonazolu w przypadkach kiedy inne leki okazały się nieskuteczne, nie były dobrze tolerowane lub stwierdzono na nie oporność.
- Zaproponowane środki służące zminimalizowaniu ryzyka, np. ograniczenie czasu leczenia lub ograniczenie stosowania do pacjentów opornych na leczenie innymi lekami przeciwgrzybiczymi lub źle tolerujących inne leki oraz zarezerwowanie ketokonazolu do

stosowania przez lekarzy doświadczony w leczeniu rzadkich infekcji grzybiczych, nie zostały uznane za wystarczające, by zminimalizować ryzyko hepatotoksyczności do akceptowalnego poziomu.

Źródła

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.

Dodatkowe informacje o leku

Ketokonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym stosowanym do leczenia infekcji wywołanych przez dermatofity i drożdżaki. Ketokonazol przyjmowany doustnie był dopuszczany do obrotu w UE od roku 1980, a w późniejszym okresie były dostępne także produkty lecznicze w postaciach do stosowania miejscowego (na skórę), np. kremy, maści i szampony.

Ketokonazol w postaci doustnej został dopuszczony w UE w ramach procedur narodowych i obecnie jest dostępny w wielu państwach członkowskich UE, pod różnymi nazwami handlowymi, m.in. Nizoral i Fungoral.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla doustnych leków zawierających ketokonazol został rozpoczęty w lipcu 2011r., na wniosek Francji na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. W czerwcu 2011r., francuska agencja leków doszła do wniosku, że stosunek korzyści do ryzyka dla doustnych leków zawierających ketokonazol jest negatywny i zawiesiła istniejące pozwolenia na dopuszczanie do obrotu we Francji. W wyniku tej decyzji, francuska agencja zwróciła się do EMA o przeprowadzenia pełnej analizy stosunku korzyści do ryzyka dla doustnych leków zawierających ketokonazol oraz wydanie opinii czy pozwolenia na dopuszczanie do obrotu dla tych leków powinny zostać podtrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane w całej UE.

Przegląd danych dla doustnych leków zawierających ketokonazol został przeprowadzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków (EMA), która jest odpowiedzialna za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi.

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną prawnie wiążącą decyzję, we właściwym terminie.

Ażeby wycofać zawieszenie, podmioty odpowiedzialne dla doustnych leków zawierających ketokonazol będą musiały przedstawić przekonujące dane, przedstawiające grupę pacjentów w przypadku których korzyści ze stosowania tych leków przeważają nad ryzykiem.

Z upoważnienia:

Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

/-/ Marcin Kołakowski

Source URL: <https://archiwum.urpl.gov.pl/en/node/557>