

**Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР)  
към Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) препоръча  
суспендиране (временно прекратяване) на разрешенията за употреба  
на лекарствените продукти, съдържащи кетоконазол за перорална  
употреба**

**Ползите от употребата на кетоконазол за перорална употреба при  
гъбични инфекции не превишават риска от увреждане на черния дроб.**

СНМР към ЕМА направи препоръки разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи кетоконазол за перорална употреба да бъдат суспендирани в рамките на Европейския Съюз. СНМР стигна до заключението, че рискът от увреждане на черния дроб е по-голям от ползите от пероралната употреба на кетоконазол при гъбични инфекции.

Пациентите приемащи понастоящем перорален кетоконазол за гъбични инфекции трябва да посетят своя лекар в неспешен порядък за да обсъдят подходящо алтернативно лечение. Лекарите не трябва повече да предписват перорален кетоконазол и трябва да прегледат възможностите за лечение на пациентите.

Прегледът на данните за пероралните лекарствени продукти, съдържащи кетоконазол в Европейския Съюз е предизвикан от суспендирането им във Франция. Френската агенция по лекарствата (ANSM) направи заключението, че съотношението полза-риск на тези продукти е негативно, поради високото ниво на увреждане на черния дроб свързано с употребата им като се взимат предвид наличните алтернативи, които се считат за по-безопасни. Европейското законодателство изисква да има координиран европейски подход, когато държава членка предприеме регулаторни действия във връзка с лекарствен продукт, който е разрешен за употреба в повече от една от държавите.

След направена оценка на наличните данни за риска при употребата на перорален кетоконазол СНМР направи заключението, че въпреки, че увреждането на черния дроб като хепатит е известен страничен ефект на противогъбичните лекарства, честотата и сериозността на увреждането на черния дроб с пероралния кетоконазол са по-високи отколкото при другите противогъбични лекарства. СНМР проявява загриженост, че съобщенията за увреждане на черния дроб са настъпили скоро след започване на лечението с препоръчаните дози и не е било възможно да са открити мерки адекватно да се намали риска. Комитетът също така направи заключението, че клиничната полза на пероралния кетоконазол е неубедителна, тъй като данните за неговата ефективност са ограничени и клиничните ползи са под настоящите стандарти и са налични алтернативни лечения.

Вземайки предвид увеличената честота от увреждане на черния дроб и наличието на алтернативни противогъбични терапии СНМР направи заключение, че ползите не надвишават рисковете. Употребата на лекарствените продукти, съдържащи кетоконазол за локално приложение (кремове, унгвенти и шампоани) може да продължи тъй като при употребата им количеството на абсорбирания кетоконазол в тялото е много малко.

Становището на СНМР ще бъде предоставено на Европейската комисия за вземане на законодателно решение.

ЕМА е наясно, че кетоконазол се използва извън одобрените индикации за лечение на пациенти със синдром на Cushing. За да се осигури наличието на лечение за тези пациенти, националните компетентни власти могат да ги осигурят при контролирани условия.

### **Информация за пациентите**

- ЕМА препоръчва суспендиране на пероралните (прилагани през устата) лекарствени продукти съдържащи кетоконазол след извършен преглед на данните показващ по-висока токсичност на черния дроб при тези продукти в сравнение с другите противогъбични лекарствени продукти.
- Ако в момента приемате перорален кетоконазол за гъбични инфекции, трябва да обсъдите с вашия лекар при рутинен преглед подходящо алтернативно лечение.
- Ако прилагате кетоконазол за локално приложение под формата на крем, унгвент или шампоан, можете да продължите да правите това, тъй като количеството абсорбиран кетоконазол в тялото е много малко при тези лекарствени форми.
- Ако имате някакви въпроси се обърнете към вашия лекар или фармацевт.

### **Информация за медицинските специалисти**

Медицинските специалисти трябва да следват следните препоръки:

- Пероралния кетоконазол вече не се препоръчва, лекарите трябва да преразгледат лечението на пациентите приемащи това лекарство за гъбични инфекции като го преустановят или да изберат подходящо алтернативно лечение.
- Кетоконазол за локално приложение има много малка системна абсорбция и неговата употреба може да продължи според сегашните индикации.
- Фармацевтите трябва да насочат пациентите с предписан перорален кетоконазол за лечение на гъбични инфекции към лекуващия ги лекар.

Препоръките на ЕМА са основани на прегледа извършен от СНМР, на наличните данни за ползите от употребата на перорален кетоконазол и риска от хепатотоксичност от преклинични и клинични проучвания, постмаркетингови доклади за спонтанни съобщения, епидемиологични проучвания и научната литература. СНМР също взе предвид доказателствата от група експерти в лечението на инфекции.

- Въпреки, че потенциалът за хепатотоксичност е ефект на класа на азоловите противогъбични средства, оценените данни показват че, честотата и сериозността на хепатотоксичността са по-високи с кетоконазол отколкото с други противогъбични средства.<sup>1</sup> Докладваните случаи на хепатотоксичност включват хепатит, цироза и чернодробна недостатъчност с фатален край или изискващ чернодробна трансплантация.
- Хепатотоксичността е възниквала обикновено между 1 и 6 месеца след започване на лечението, но също така е докладвана и по-рано от 1 месец след започване на лечението, и при препоръчаната дневна доза от 200 mg.
- Проучванията за ефикасност на пероралния кетоконазол са ограничени и не са били провеждани съгласно най-скорошните ръководства<sup>2</sup>. Също така има недостатъчно

данни подкрепящи ефикасността на кетоконазол когато други терапии са били неуспешни или не се толерират, или има установена резистентност.

- Предложените мерки за минимизиране на риска, като ограничаване продължителността на лечението или ограничаване употребата при пациенти неподатливи или нетолерантни към алтернативните терапии и за лекари с опит в лечението на редки гъбични инфекции, се смятат за недостатъчни да намалят риска от хепатотоксичност до приемливо ниво.

Препратки:

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.

### **Повече за лекарството**

- Кетоконазол е противогъбичен лекарствен продукт, използван при лечение на инфекции причинени от дерматофити и дрожди. Пероралният кетоконазол е разрешен за употреба в ЕС от 1980, а по късно са разрешени локалните (прилагани върху кожата) форми, като кремове, унгвенти и шампоани.
- Пероралните форми на кетоконазол са разрешени за употреба в ЕС по национални процедури и са налични в някои държави членки\* на ЕС под различни търговски имена включително Nizoral и Fungoral.

### **Повече за процедурата**

- Прегледът на пероралния кетоконазол е започнал през юли 2011 г. по искане на Франция, съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕС. През юни 2011, Френската агенция по лекарствата направи заключението, че съотношението полза – риск на пероралния кетоконазол е отрицателно и суспендира наличните разрешения за употреба във Франция. В резултат на това Френската агенция помоли ЕМА да извърши пълна оценка на съотношението полза-риск на пероралните лекарствени продукти, съдържащи кетоконазол и да изготви становище дали разрешенията за употреба трябва да останат такива каквито са, да се променят, суспендират или прекратят в рамките на ЕС.
- Прегледът на пероралния кетоконазол е проведен от СМР към ЕМА, отговорен относно въпросите свързани с лекарствените продукти за хуманна употреба, който одобрява крайното становище на ЕМА.
- Становището на СМР ще бъде изпратено на Европейската Комисия за издаване на окончателно законодателно решение в най-кратки срокове.

За да бъде преустановено суспендирането притежателят на разрешението за употреба на пероралния кетоконазол ще трябва да предостави убедителни данни идентифициращи група от пациенти при които ползите от употребата на лекарството надхвърлят рисковете.

Текстът на това съобщение на английски език може да намерите на интернет страницата на ЕМА на следния линк:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146613.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf)

Напомняме Ви, че пациентите могат да съобщават нежелани лекарствени реакции по всяко време на медицинските специалисти или на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ).

Можете да направите съобщение за нежелана лекарствена реакция до ИАЛ по един от следните начини:

-попълване и изпращане на формуляра за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от немедицински специалисти публикуван на уеб-сайта на ИАЛ

[http://www.bda.bg/index.php?option=com\\_chronocontact&Itemid=160&lang=bg](http://www.bda.bg/index.php?option=com_chronocontact&Itemid=160&lang=bg)

-попълване и изпращане по пощата на копие от формуляра, предназначен за немедицинските специалисти.

За допълнителни разяснения можете да се обадите в отдел “Лекарствена безопасност” към Изпълнителна агенция по лекарствата на тел. +359 2 890 34 17.

\*В Р. България е разрешен за употреба Nizoral – 200 mg tablets x 30, Johnson & Johnson D.O.O., Словения, съдържащ кетоконазол за перорална употреба