



CALIMS  
AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA  
CRNE GORE

Broj: 2090-3850  
Podgorica, 29.07.2013.

DIREKTORIMA ZDRAVSTVENIH USTANOVA

Predmet: Pismo zdravstvenim radnicima  
u vezi sa oralnom primjenom ketokonazola

Poštovani,

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) Vam ovim putem dostavlja nove informacije u vezi sa oralnom primjenom ketokonazola.

**Komitet za lijekove za humanu upotrebu (*Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP*) Evropske agencije za lijekove (*EMA*) je donio preporuku o suspenziji oralne primjene ketokonazola, jer je ustanovljeno da rizik od hepatotoksičnosti pri njihovoj primjeni prevazilazi korist, odnosno efikasnosti kod liječenja gljivičnih infekcija.**

Ketokonazol je lijek koji pripada farmakoterapijskoj grupi: **J02AB02 Antimikotici za sistemsku primjenu.**

EMA je zaključila opsežnom procjenom raspoloživih informacija o bezbjednosti i efikasnosti oralne primjene ketokonazola, da i pored činjenice da je hepatitis već identifikovani rizik u vezi sa njegovom primjenom, učestalost i ozbiljnost oštećenja jetre bila značajno veća u odnosu na ostale antigljivične lijekove. Naime, prijavljena neželjena dejstva prilikom oralne primjene ketokonazola uključuju hepatitis, cirozu i insuficijenciju jetre s mogućim fatalnim ishodom ili potrebom za transplantacijom jetre<sup>1</sup>. Posebnu zabrinutost predstavlja činjenica da su slučajevi ozbiljnog oštećenja jetre zabilježeni odmah nakon započinjanja terapije sa preporučenim dozama ketokonazola i što do danas nijesu identifikovane mjere sa kojima bi taj rizik bio redukovan na prihvatljivu mjeru. Hepatotoksični efekat se obično javlja između jednog i šest mjeseci od početka liječenja, ali su prijavljeni i slučajevi u kojima se javio unutar mjesec dana od početka liječenja i pri primjeni preporučene dnevne doze od 200 mg. Ispitivanja efikasnosti oralnih oblika ketokonazola su ograničena i nijesu sprovedena u skladu s važećim smjernicama.<sup>2</sup> Takođe nedostaju podaci koji bi ukazivali na efikasnost ketokonazola u situacijama kada je liječenje drugim lijekovima bilo neuspješno ili kada se takvo liječenje nije podnosilo.

*References:*

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.



**CALIMS**  
**AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA**  
**CRNE GORE**

Ocijenjeno je da predložene mjere minimizacije rizika, kao što je ograničavanje trajanja liječenja, ograničavanje primjene na one bolesnike koji na drugo liječenje nisu reagovali ili ga nijesu podnosili, kao i ograničavanje propisivanja samo na one ljekare koji su iskusni u liječenju gljivičnih infekcija, nijesu dovoljne da bi se rizik od hepatotoksičnosti smanjio na prihvatljivu mjeru. Topikalni farmaceutski oblici ketokonazola (krem, mast i šampon) mogu i dalje da se koriste, s obzirom na mali stepen sistemske resorpcije ketokonazola.

EMA je svjesna činjenice o off-label primjeni ketokonazola, u liječenju pacijenata sa Cushing sindromom, odnosno primjene van odobrenog indikacionog područja i ostavlja državama članicama da sopstvenim mehanizmima obezbjede predmetni lijek, samo ovoj kategoriji pacijenata, pod strogo kontrolisanim uslovima.

#### **Situacija na tržištu Crne Gore**

U Crnoj Gori nije registrovan nijedan ketokonazol za oralnu primjenu ali je predmetni lijek dostupan na tržištu, putem dozvole za uvoz.

CALIMS će u skladu sa Zakonom o lijekovima ("Sl. List Crne Gore br.56/11") predložiti nadležnoj Upravi za inspeksijske poslove, povlačenje iz prometa svih oralnih oblika ketokonazola. U skladu sa preporukom EMA topikalni ketokonazoli ostaju u prometu.

#### **CALIMS preporuke za zdravstve radnike:**

- S obzirom na to da se primjena oralnih oblika ketokonazola, zbog negativnog odnosa korist-rizik više ne preporučuje, ljekari kod bolesnika sa gljivičnim infekcijama treba da propišu alternativnu terapiju,
- Topikalni oblici ketokonazola imaju vrlo nisku sistemska resorpciju te se mogu i dalje primjenjivati u skladu sa CALIMS odobrenim sažetkom karakteristika lijeka,
- Farmaceuti pacijenta s receptom za oralni oblik ketokonazola za liječenje gljivične infekcije, treba da upute ljekaru koji je lijek propisao, zbog dobijanja bezbjednije terapijske alternative,
- Ukoliko se oralni ketokonazol u Crnoj Gori primjenjuje off-label, tj. mimo odobrene indikacije, za liječenje pacijenata sa Cushing sindromom, zdravstvena ustanova se može obratiti CALIMS za obezbjeđivanje ketokonazola pacijentu, putem dozvole za uvoz.



**CALIMS**  
**AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA**  
**CRNE GORE**

**Poziv na prijavljivanje**

U skladu sa Zakonom o lijekovima (Službeni list CG br. 56/11), molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore. Prijavljivanje se vrši pomoću odgovarajućeg obrasca koji možete preuzeti sa web portala CALIMS (<http://calims.me>) i dostaviti na jedan od sljedećih načina:  
poštom:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore  
Bulevar Ivana Crnojevića 64A, 81000 Podgorica  
81000 Podgorica  
telefaksom: 020 310 280  
elektronskom poštom: [nezeljenadejstva@calims.me](mailto:nezeljenadejstva@calims.me)  
putem IS zdravstvene zaštite

S poštovanjem,

**DIREKTOR**  
dr Milorad Drljević

