



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013 m. spalio 11 d.  
EMA/584237/2013

## Geriamojo ketokonazolo rinkodaros leidimų galiojimo sustabdymas

Geriamojo ketokonazolo nauda nėra didesnė už jo keliamą kepenų pažeidimo riziką gydant grybelines infekcijas

2013 m. liepos 25 d. Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) rekomendavo sustabdyti geriamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, rinkodaros leidimų galiojimą visoje Europos Sąjungoje (ES). CHMP priėjo prie išvados, kad šių vaistų keliami kepenų pažeidimo rizika yra didesnė už jų teikiamą naudą gydant grybelines infekcijas.

Pacientai, kurie šiuo metu vartoja geriamąjį ketokonazolą nuo grybelinių infekcijų, turėtų susitarti su savo gydytoju dėl neskubios konsultacijos, kad galėtų su juo aptarti kitas tinkamas gydymo priemones, kurias būtų galima vartoti vietoj šio vaisto. Gydytojams nebegalima išrašyti geriamojo ketokonazolo savo pacientams ir jie turėtų peržiūrėti, kokias gydymo priemones jų pacientai galėtų vartoti.

Visą ES apimanti geriamojo ketokonazolo peržiūros procedūra pradėta sustabdyti šio vaisto rinkodaros leidimo galiojimą Prancūzijoje. Prancūzijos vaistų reguliavimo agentūra (Nacionalinė vaistinių preparatų ir sveikatingumo produktų agentūra, pranc. ANSM) priėjo prie išvados, kad geriamojo ketokonazolo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas dėl didelio su šiuo vaistu susijusių kepenų pažeidimo atvejų skaičiaus ir atsižvelgiant į šiuo metu turimas kitas gydymo priemones, kurios laikomos saugesnėmis. Pagal ES teisės aktų nuostatas reikalaujama, kad, kai valstybė narė imasi reguliavimo veiksmų, susijusių su vaistu, kurio rinkodaros leidimas suteiktas daugiau kaip vienoje šalyje, visos Europos mastu turi būti vadovaujamosi suderinta pozicija.

Įvertinęs turimus duomenis apie geriamojo ketokonazolo keliamą riziką, CHMP priėjo prie išvados, kad nors kepenų pažeidimas, kaip antai hepatitas, yra žinomas priešgrybelinių vaistų sukeliamas šalutinis poveikis, vartojant geriamąjį ketokonazolą, kepenų pažeidimas yra sunkesnis ir jo atvejų užregistruojama daugiau, nei vartojant kitus priešgrybelinius vaistus. CHMP nerimą kėlė tai, kad kepenų pažeidimo atvejai užregistruoti netrukus po to, kai buvo pradėtas gydymas rekomenduojamomis šio vaisto dozėmis, ir tai, kad nepavyko nustatyti priemonių, kuriomis būtų galima pakankamai sumažinti šią riziką. Komitetas taip pat priėjo prie išvados, kad neaišku, kokia yra geriamojo ketokonazolo klinikinė nauda, kadangi duomenų apie jo veiksmingumą yra nedaug ir jie neatitinka dabartinių standartų, o rinkoje yra kitų gydymo priemonių, kurias būtų galima vartoti vietoj šio vaisto.

Atsižvelgdamas į padidėjusį kepenų pažeidimo atvejų skaičių ir į tai, kad rinkoje yra kitų priešgrybelinių gydymo priemonių, kurias būtų galima vartoti vietoj geriamojo ketokonazolo, CHMP priėjo prie išvados,



kad jo nauda nėra didesnė už jo keliamą riziką. Išviršinius ketokonazolo preparatus (kaip antai kremus, tepalus ir šampūnus) galima ir toliau vartoti, nes vartojant šių farmacinių formų preparatus bet kurioje kūno vietoje įsisavinamas labai nedidelis ketokonazolo kiekis.

CHMP nuomonė buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri ją patvirtino ir 2013 m. spalio 11 d. priėmė galutinį visoje ES teisiškai privalomą sprendimą.

Europos vaistų agentūra žino, kad ketokonazolas vartojamas pagal nepatvirtintą indikaciją – juo gydomi Kušingo sindromu sergantys pacientai. Siekdamos užtikrinti, kad šiems pacientams ir toliau būtų taikomas gydymas, nacionalinės kompetentingos institucijos gali leisti, kad šių vaistų būtų galima įsigyti kontroliuojamomis sąlygomis.

### **Informacija pacientams**

- Geriamojo (per burną vartojamo) ketokonazolo rinkodaros leidimo galiojimas sustabdytas peržiūrėjus duomenis, iš kurių buvo matyti, kad šis vaistas sukelia didesnę toksišką poveikį kepenims, nei kiti priešgrybeliniai vaistai.
- Jeigu šiuo metu vartojate geriamąjį ketokonazolą nuo grybelinių infekcijų, per kitą įprastą apsilankymą pas savo gydytoją turėtumėte pasikonsultuoti su juo ir aptarti kitas tinkamas gydymo priemones, kurias būtų galima vartoti vietoj šio vaisto.
- Jeigu vartojate išviršinius ketokonazolo preparatus (kaip antai kremus, tepalus ir šampūnus), galite ir toliau juos vartoti, nes vartojant šių farmacinių formų preparatus bet kurioje kūno vietoje įsisavinamas labai nedidelis ketokonazolo kiekis.
- Jeigu iškiltų klausimų, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

### **Informacija sveikatos priežiūros specialistams**

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų laikytis šių rekomendacijų:

- Kadangi vartoti geriamąjį ketokonazolą neberekomenduojama, gydytojais turėtų patikrinti šiuo vaistu nuo grybelinių infekcijų gydomų pacientų sveikatą, kad galėtų nutraukti jų gydymą arba parinkti jiems kitą tinkamą gydymo priemonę, kurią būtų galima vartoti vietoj šio vaisto.
- Sisteminei išviršinių ketokonazolo preparatų absorbcija yra labai nedidelė ir juos galima toliau vartoti pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas.
- Vaistininkai turėtų nusiųsti pacientus, kuriems išrašytas geriamasis ketokonazolas nuo grybelinių infekcijų, pas juos gydantį gydytoją.

Agentūros rekomendacijos pagrįstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) atlikta peržiūra, kurios metu analizuoti turimi ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, po pateikimo rinkai gautų spontaninių pranešimų apie individualius atvejus, epidemiologinių tyrimų ir mokslinėje literatūroje paskelbti duomenys apie geriamojo ketokonazolo naudą ir hepatotoksiškumo riziką. Komitetas taip pat apsvaustė infekcijų gydymą išmanančių ekspertų grupės rekomendacijas.

- Nors galimas hepatotoksiškumas yra azolų grupės priešgrybeliniams vaistams būdingas šalutinis poveikis, iš įvertintų duomenų matyti, kad vartojant ketokonazolą, hepatotoksiškumas pasireiškia sunkesne forma ir jo atvejų skaičius didesnis, nei vartojant kitus priešgrybelinius vaistus<sup>1</sup>. Tarp užregistruotų hepatotoksiškumo atvejų – hepatitas, cirozė ir kepenų nepakankamumas, dėl kurio pacientai mirė arba teko atlikti kepenų persodinimą.

- Dažniausiai hepatotoksiškumas pasireiškė 1–6-ą gydymo mėnesį, tačiau buvo atvejų, kai šis šalutinis poveikis pasireiškė ir nepaėjęs nė mėnesiui nuo gydymo pradžios ir vartojant rekomenduojamą 200 mg paros dozę.
- Geriamojo ketokonazolo veiksmingumo tyrimų atlikta nedaug ir jie buvo atliekami ne pagal naujausias suderintas gaires<sup>2</sup>. Duomenų, kuriais būtų galima patvirtinti ketokonazolo veiksmingumą, kai kitos gydymo priemonės neveiksmingos, netoleruojamos arba nustatyta, kad liga atspari gydymui tomis priemonėmis, nepakanka.
- Nuspręsta, kad pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių, pvz., gydymo trukmės arba vaisto vartojimo apribojimo, jį leidžiant vartoti tik tiems pacientams, kurių liga atspari gydymui kitomis gydymo priemonėmis arba kurie jų netoleruoja, ir leidžiant jį išrašyti tik tiek gydytojams, kurie turi retų grybelinių infekcijų gydymo patirties, nepakanka siekiant sumažinti hepatotoksiškumo riziką iki priimtino lygmens.

#### Nuorodos

1. Garcia Rodriguez *et al.* Kohortinis ketokonazolą ir kitus priešgrybelinius vaistus vartojantiems pacientams kylančios ūmaus kepenų pažeidimo rizikos tyrimas (angl. *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. Invazinių grybelinių ligų gydymui ir profilaktikai skirtų priešgrybelinių vaistų klinikinio vertinimo gairės (angl. *Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease*), CHMP/EWP/1343/01 Red. 1, 2010 m. balandis.

### **Daugiau informacijos apie vaistą**

Ketokonazolas yra priešgrybelinis vaistas, kuriuo gydomos dermatofitų ir mieliagrybių sukeltos infekcijos. Europos Sąjungoje peroraliniu būdu (per burną) vartojamo ketokonazolo rinkodaros leidimas suteiktas nuo 1980 m., vėliau pradėta prekiauti išviršinio vartojimo farmacinės formos (ant odos vartojamais) preparatais, kaip antai kremais, tepalais ir šampūnais.

ES geriamųjų ketokonazolo preparatų rinkodaros leidimai suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis ir jais šiuo metu prekiaujama keliose ES valstybėse narėse įvairiais prekiniais pavadinimais, įskaitant Nizoral ir Fungoral.

### **Daugiau informacijos apie procedūrą**

Geriamojo ketokonazolo peržiūra pradėta 2011 m. liepos mėn. Prancūzijos prašymu, vadovaujantis Direktyvos 2011/83/EB 31 straipsniu. 2011 m. birželio mėn. Prancūzijos vaistų agentūra priėjo prie išvados, kad geriamojo ketokonazolo naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir sustabdė esamų rinkodaros leidimų galiojimą Prancūzijoje. Dėl šios priežasties Prancūzijos agentūra paprašė Europos vaistų agentūros atlikti išsamią geriamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo, naudos ir rizikos santykio peržiūrą bei pateikti nuomonę, ar nereikėtų panaikinti šių vaistų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti galioti.

Geriamojo ketokonazolo peržiūrą atliko už visus su žmonėms skirtais vaistais susijusius klausimus atsakingas Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), kuris priėmė agentūros galutinę nuomonę.

CHMP nuomonė buvo persiūsta Europos Komisijai, kuri paskelbė visoje ES galiojantį galutinį teisiškai privalomą sprendimą.

Kad sustabdytas rinkodaros leidimų galiojimas būtų atnaujintas, geriamojo ketokonazolo rinkodaros leidimo turėtojas turės pateikti įtikinamus duomenis, pagal kuriuos būtų galima nustatyti pacientų grupę, kurioje šio vaisto nauda yra didesnė už jo keliamą riziką.

### **Kreipkitės į mūsų atstovus spaudai**

---

Monika Benstetter arba Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

El. paštas [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)