



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. oktoober 2013
EMA/584237/2013

Suukaudse ketokonasooli müügilubade peatamine

Suukaudse ketokonasooli kasulikkus ei ületa seeninfektsioonide ravis maksakahjustuse riski

25. juulil 2013 soovitas Euroopa Raviameti inimravimite komitee, et suukaudsete ketokonasooli sisaldavate ravimite müügiload tuleb kogu Euroopa Liidus peatada. Inimravimite komitee leidis, et nimetatud ravimite kasulikkus ei ületa seeninfektsioonide ravis maksakahjustuse riski.

Patsiendid, kes kasutavad praegu seeninfektsioonide raviks suukaudset ketokonasooli, peavad tavakorras pöörduma oma arsti poole, et arutada sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi. Arstid ei tohi enam suukaudset ketokonasooli välja kirjutada ja peavad patsientide ravi läbi vaatama.

Suukaudse ketokonasooli üleeuroopaline hindamine algatati pärast ravimi müügiloo peatamist Prantsusmaal. Prantsusmaa raviamet (ravimite ja tervisetoodete ohutuse riiklik amet, ANSM) otsustas, et ravimi kasutamisega seotud maksakahjustuse kõrge taseme tõttu ja arvestades praegu olemasolevaid alternatiivseid ohutumateks peetavaid ravivõimalusi on suukaudse ketokonasooli kasulikkuse ja riski suhe negatiivne. Euroopa Liidu õigusaktides nõutakse koordineeritud üleeuroopaline tegevust, kui üks liikmesriik võtab reguleerivad meetmed ravimi suhtes, mis on saanud müügiloo rohkem kui ühes riigis.

Pärast suukaudse ketokonasooliga seotud riskide olemasolevate andmete hindamist otsustas inimravimite komitee, et ehkki maksakahjustus, näiteks hepatiit, on seentevastaste ravimite hästituntud kõrvaltoime, on maksakahjustuse esinemissagedus ja raskusaste suukaudse ketokonasooli korral suurem kui teiste seentevastaste ravimite kasutamisel. Inimravimite komiteele tegi muret asjaolu, et maksakahjustuse juhte täheldati soovitatavate annuste juures juba varsti pärast ravi alustamist ega olnud võimalik tuvastada meetmeid, mis oleksid aidanud riski piisaval määral vähendada. Inimravimite komitee järeldas samuti, et suukaudse ketokonasooli kliiniline kasulikkus ei ole kindel, sest efektiivsusandmed on piiratud ega vasta tänapäevastele nõuetele. Samuti on kättesaadavad alternatiivsed ravivõimalused.

Võttes arvesse maksakahjustuse suuremat esinemissagedust suukaudse ketokonasooli kasutamisel ja alternatiivsete seentevastaste ravimite olemasolu, otsustas inimravimite komitee, et ketokonasooli kasulikkus ei ületa võimalikke riske. Ketokonasooli toopilisi ravimvorme (näiteks kreemid, salvid ja šampoonid) võib edasi kasutada, sest nimetatud ravimvormidest organismi imenduv ketokonasooli kogus on väga väike.



Inimravimite komitee arvamus saadeti Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis 11. oktoobril 2013 vastu lõpliku õiguslikult kohustava otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

Euroopa Raviamet on teadlik asjaolust, et ketokonasooli kasutatakse näidustuse väliselt Cushingi sündroomiga patsientide raviks. Kindlustamaks, et nimetatud patsiendid ei jääks ravita, võivad riikide pädevad asutused teha need ravimid patsientidele reguleeritud kasutustingimustes kättesaadavaks.

Teave patsientidele

- Suukaudse ketokonasooli müügiluba on peatatud pärast andmete läbivaatamist, mis näitasid selle ravimi suuremat maksatoksilisust võrreldes teiste seentevastaste ravimitega.
- Kui te kasutate praegu seeninfektsioonide raviks suukaudset ketokonasooli, arutage seda järgmisel korralisel visiidil oma arstiga, et leida teile sobiv alternatiivne ravi.
- Kui te kasutate ketokonasooli toopilisi ravimvorme (näiteks kreemid, salvid ja šampoonid), võite neid edasi kasutada, sest nimetatud ravimvormidest organismi imenduv ketokonasooli kogus on väga väike.
- Mis tahes küsimuste korral pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Teave tervishoiutöötajatele

Tervishoiutöötajad peavad järgima allolevaid soovitusi.

- Et suukaudse ketokonasooli kasutamine ei ole enam soovitatav, peavad arstid üle vaatama patsiendid, kes kasutavad seeninfektsioonide tõttu seda ravimit, ja nende ravi lõpetama või valima patsiendile sobiva alternatiivse ravimi.
- Toopiliste ketokonasooli ravimvormide korral on süsteemne imendumine väga väike, mistõttu nende kasutamist võib kehtivate müügilubade kohaselt jätkata.
- Apteekrid peavad seeninfektsiooni raviks välja kirjutatud suukaudse ketokonasooli retseptiga patsiendid suunama nende raviarsti juurde.

Euroopa Raviameti soovitusel põhinevad inimravimite komitee tehtud hindamisel, mille käigus vaadati üle suukaudse ketokonasooli kasulikkuse ja hepatotoksilisuse riski olemasolevad andmed. Andmed pärinesid prekliinilistest ja kliinilistest uuringutest, turustamisjärgsetest spontaansetest teadetest, epidemioloogilistest uuringutest ja teaduskirjandusest. Inimravimite komitee võttis samuti arvesse infektsioonide ravi ekspertide rühma nõuannet.

- Kuigi maksatoksilisuse tekkevõimalus on kõigi seentevastaste asoolide klassi toime, näitavad hinnatud andmed, et hepatotoksilisuse risk ja raskusaste on ketokonasooli kasutamisel suurem kui teistel seentevastastel ravimitel.¹ Teatatud hepatotoksilisuse juhud sisaldavad hepatiiti, tsirroosi ja maksapuudulikkust, sealhulgas surmaga lõppenud või maksasiirdamist vajanud juhtumeid.
- Hepatotoksilisus tekkis enamasti 1 kuni 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist, aga sellest on teatatud ka varem kui 1 kuu vältel pärast ravi alustamist, mis ilmnes soovitatava 200 mg ööpäevase annuse korral.
- Suukaudse ketokonasooliga läbi viidud efektiivsusuuringuid on vähe ja need ei vasta kõige uuematele heakskiidetud juhistele.² Samuti ei ole piisavalt andmeid ketokonasooli kasutamise kohta juhul, kui teised raviviisid on ebaõnnestunud või kui neid ei taluta või kui patsiendi haigustekitajatel tähendatakse nende suhtes resistentsust.

- Väljapakutud riskivähendamismeetmeid, näiteks ravi kestuse piiramine või ravimi kasutamise piiramine patsientidega, kes ei reageeri ravile alternatiivsete ravimitega või ei talu neid, ja arstidega, kellel on kogemusi seeninfektsioonide ravis, ei peetud hepatotoksilisuse riski vähendamisel vastuvõetavale tasemele piisavaiks.

Kirjandusviited:

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.

Ravimi lisateave

Ketokonasool on seentevastane ravim, mida kasutatakse dermatofüütide ja pärmseente põhjustatud infektsioonide raviks. Ketokonasooli suukaudne kasutamine kiideti Euroopa Liidus heaks juba alates 1980. aastatest, hiljem on turule toodud toopilised (nahakaudselt kasutatavad) ravimvormid, näiteks kreemid, salvid ja šampoonid.

Ketokonasooli suukaudsed ravimvormid on saanud Euroopa Liidus müügiloo riiklike menetluste vahendusel ja neid turustatakse eri nimetuste all (näiteks Nizoral ja Fungoral) paljudes Euroopa Liidu liikmesriikides.

Menetluse lisateave

Suukaudse ketokonasooli hindamine algatati 2011. aasta juulis Prantsusmaa nõudmisel vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31. Juunis 2011 otsustas Prantsusmaa ravimiamet, et suukaudse ketokonasooli kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne, ning peatas nimetatud ravimite müügiload Prantsusmaal. Seejärel palus Prantsusmaa ravimiamet Euroopa Ravimiametil viia läbi ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu täielik hindamine ning esitada arvamus nende ravimite müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta kogu Euroopa Liidus.

Suukaudse ketokonasooli hindamise viis läbi Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee, kes vastutab kõigi inimravimitega seotud küsimuste eest, ja võttis vastu Euroopa Ravimiameti lõpliku arvamuse.

Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes võttis vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

Müügiloo peatamise otsuse lõpetamiseks peab suukaudse ketokonasooli müügiloo hoidja esitama veenvad andmed kindlakstehtud patsiendirühma kohta, kellel ravimi kasulikkus ületab sellega kaasnevad riskid.

Võtke ühendust meie pressisekretäridega

Monika Benstetter või Martin Harvey

Tel +44 020 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu