



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 11. oktobris
EMA/584237/2013

Iekšķīgi lietojamā ketokonazola reģistrācijas apliecību darbības apturēšana

Iekšķīgi lietojamā ketokonazola ieguvumi neattaisno aknu bojājuma risku sēnīšinfekciju gadījumā

2013. gada 25. jūlijā Eiropas Zāļu aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ieteica visā Eiropas Savienībā (ES) apturēt iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību. *CHMP* secināja, ka, ārstējot sēnīšinfekcijas, aknu bojājuma risks ir lielāks nekā ieguvumi.

Pacientiem, kuri pašlaik lieto ketokonazolu iekšķīgi sēnīšinfekciju ārstēšanai, jāvienojas ar ārstu par plānveida apmeklējumu, lai apspriestu piemērotus alternatīvus ārstēšanas līdzekļus. Ārsti vairs nedrīkst parakstīt iekšķīgi lietojamu ketokonazolu un viņiem ir jāpārskata pacientu ārstēšanas iespējas.

Iekšķīgi lietojamā ketokonazola pārskatīšanu visā Eiropas Savienībā ierosināja šo zāļu apturēšana Francijā. Francijas Zāļu aģentūra, Valsts zāļu un veselības produktu drošuma aģentūra (*ANSM*), secināja, ka iekšķīgi lietota ketokonazola ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, jo ir liela aknu bojājuma sastopamība saistībā ar šo zāļu lietošanu un turklāt pašlaik ir pieejami alternatīvi drošāki ārstēšanas līdzekļi. Eiropas tiesību akti nosaka, ka gadījumos, kad kāda dalībvalsts veic regulatīvas darbības saistībā ar zālēm, kas ir reģistrētas vairāk nekā vienā valstī, Eiropā tiek piemērota saskaņota pieeja.

Novērtējot datus, kas pieejami par iekšķīgi lietotā ketokonazola izraisīto risku, *CHMP* secināja, ka, lai gan aknu bojājums, piemēram, hepatīts, ir zināma pretsēnīšu līdzekļu blakusparādība, aknu bojājuma sastopamība un smaguma pakāpe, lietojot iekšķīgi ketokonazolu, bija lielāka, nekā lietojot citus pretsēnīšu līdzekļus. *CHMP* bažas darīja tas, ka ziņojumi par aknu bojājumu saņemti neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas ar ieteicamajām devām un ka nebija iespējams noteikt pasākumus, lai šo risku atbilstoši samazinātu. Tāpat Komiteja secināja, ka iekšķīgi lietota ketokonazola klīniskais ieguvums nav skaidrs, jo dati par tā efektivitāti ir ierobežoti un neatbilst pašlaik spēkā esošajiem standartiem, kā arī ir pieejami alternatīvi ārstēšanas līdzekļi.

Nemot vērā palielināto aknu bojājuma biežumu un citu pretsēnīšu līdzekļu pieejamību, *CHMP* secināja, ka ieguvumi neattaisno risku. Lokāli lietojamās ketokonazola zāļu formas (piemēram, krēmus, ziedes un šampūnus) aizvien var izmantot, jo ketokonazola daudzums, kas no šīm zāļu formām uzsūcas caur ādu, ir ļoti mazs.

CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2013. gada 11. oktobrī pieņēma galīgo visā Eiropas Savienībā juridiski saistošo lēmumu.



Eiropas Zāļu aģentūra zina, ka ketokonazolu lieto neregistrētai indikācijai pacientu ar Kušinga sindromu ārstēšanai. Lai nodrošinātu, ka šie pacienti nepaliek bez ārstēšanas, valstu kompetentās iestādes drīkst padarīt šīs zāles pieejamas ar kontrolētiem nosacījumiem.

Informācija pacientiem

- Perorāli (iekšķīgi) lietojamais ketokonazols ir atsaukts pēc tam, kad pārskatīti dati, kas liecina, ka toksiskā ietekme uz aknām, lietojot šīs zāles, ir izteiktāka, nekā lietojot citus pretsēnīšu līdzekļus.
- Ja Jūs pašlaik lietojat ketokonazolu iekšķīgi sēnīšinfekciju ārstēšanai, Jums plānveida apmeklējumā ar ārstu jāpārrunā piemēroti alternatīvi ārstēšanas līdzekļi.
- Ja Jūs izmantojat lokāli lietojamas ketokonazola zāļu formas (piemēram, krēmus, ziedes un šampūnus), varat turpināt ārstēšanos, jo ketokonazola daudzums, kad no šīm zāļu formām uzsūcas organismā, ir ļoti neliels.
- Ja Jums rodas kādi jautājumi, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro šādi ieteikumi:

- Tā kā iekšķīga ketokonazola lietošana vairs nav ieteicama, ārstiem jāpārskata terapija pacientiem, kuriem ar šīm zālēm ārstē sēnīšinfekcijas, apsverot ārstēšanas pārtraukšanu vai cita piemērota ārstēšanas līdzekļa izvēli.
- No lokāli lietojamām zāļu formām ketokonazols sistēmiski uzsūcas ļoti maz un tās aizvien drīkst lietot atbilstoši pašlaik apstiprinātām indikācijām.
- Farmaceitiem pacienti, kuriem ir parakstīts iekšķīgi lietojams ketokonazols sēnīšinfekciju ārstēšanai, jānosūta pie ārstējošā ārsta.

Aģentūras ieteikumi ir balstīti uz Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (CHMP) veiktu pārskatu, novērtējot pieejamos datus par iekšķīgi lietota ketokonazola ieguvumiem un hepatotoksicitātes risku, kas iegūti pirmsklīniskajos un klīniskajos pētījumos, no pēcreģistrācijas spontāniem ziņojumiem, epidemioloģiskiem pētījumiem un zinātniskās literatūras. Komiteja ņēma vērā arī infekciju ārstēšanas ekspertu grupas ieteikumu.

- Lai gan hepatotoksicitātes iespējamība ir azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem raksturīga ietekme, novērtētie dati liecina, ka, lietojot ketokonazolu, hepatotoksicitātes sastopamība un smaguma pakāpe ir lielāka, nekā lietojot citus pretsēnīšu līdzekļus.¹ Ziņojumi par hepatotoksicitāti ietvēra ziņojumus par hepatītu, cirozi un aknu mazspēju ar letālu iznākumu vai nepieciešamību veikt aknu transplantāciju.
- Hepatotoksicitāte parasti radās 1–6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas, bet par to ziņots arī agrāk nekā vienu mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas un lietojot ieteicamo dienas devu 200 mg.
- Iedarbīguma pētījumi ar iekšķīgi lietojamo ketokonazolu ir ierobežoti, un tie nav veikti atbilstoši jaunākajām apstiprinātajām vadlīnijām². Nav arī atbilstošu datu, kas apliecinātu ketokonazola iedarbīgumu, kad citi ārstēšanas līdzekļi ir bijuši neefektīvi, nav panesami vai pret tiem ir konstatēta rezistence.
- Uzskatīja, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi, piemēram, ārstēšanas ilguma ierobežošana vai lietošana tikai pacientiem, kuriem ir rezistence pret citiem ārstēšanas līdzekļiem vai to nepanesība, kā arī atļauja to izmantot vienīgi ārstiem, kuriem ir pieredze reti sastopamu

sēnīšinfekciju ārstēšanā, nav pietiekami, lai samazinātu hepatotoksicitātes risku līdz pieņemamam līmenim.

Atsauces

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.

Sīkāka informācija par šīm zālēm

Ketokonazols ir pretsēnīšu līdzeklis, ko lieto, lai ārstētu dermatofītu un rauga sēnīšu izraisītas infekcijas. Iekšķīgi (perorāli) lietojams ketokonazols Eiropas Savienībā ir reģistrēts kopš 1980. gada, vēlāk kļuva pieejamas lokāli (uz ādas) lietojamas zāļu formas, piemēram, krēmi, ziedes un šampūni.

Iekšķīgi lietojamās ketokonazola zāļu formas Eiropas Savienībā ir reģistrētas nacionālo procedūru veidā un pašlaik pieejamas vairākās Eiropas Savienības dalībvalstīs ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem, tostarp *Nizoral* un *Fungoral*.

Sīkāka informācija par šo procedūru

Iekšķīgi lietojamā ketokonazola pārskatīšanu sāka 2011. gada jūlijā pēc Francijas lūguma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. 2011. gada jūnijā Francijas Zāļu aģentūra secināja, ka iekšķīgi lietojamā ketokonazola ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, un apturēja Francijā izsniegto reģistrācijas apliecību darbību. Pēc tam Francijas aģentūra lūdza EMA veikt pilnīgu iekšķīgi lietojamo ketokonazolu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecības novērtējumu un sniegt atzinumu, vai to reģistrācijas apliecības visā Eiropas Savienībā vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

Iekšķīgi lietojamā ketokonazola pārskatīšanu veica EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP), kas ir atbildīga par visiem ar cilvēkiem paredzētām zālēm saistītiem jautājumiem, un tā pieņēma EMA galīgo atzinumu.

CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas izdeva galīgo, visā Eiropas Savienībā juridiski saistošo lēmumu.

Lai atceltu darbības apturēšanu, iekšķīgi lietojamā ketokonazola reģistrācijas apliecības īpašniekam būs jāiesniedz pārliecinoši dati, kas atklāj to pacientu grupu, kurai zāļu sniegtie ieguvumi attaisno to radīto risku.

Mūsu preses sekretāru kontakthinformācija

Monika Benstetter vai Martin Harvey

Tālrunis: +44 (0)20 7418 8427

E-pasts: press@ema.europa.eu