

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Teaduslikud järeldused

Ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ketokonasool registreeriti esimest korda tablettide ja suukaudse suspensioonina 1980. aasta detsembris. Seejärel registreeriti toopilised ravimvormid, näiteks kreem/salv/šampoon. Käesolev ülevaade toopilisi ravimvorme ei käsitle.

Euroopas on ketokonasooli suukaudsetel ravimvormidel praegu müügiluba Euroopa Liidu 20 liikmesriigis ning Islandil ja Norras. Müügiloo hoidja on mitmes liikmesriigis müügiloo tagasi võtnud kaubanduslikel põhjustel ning Euroopa Majanduspiirkonnas on turustatakse praegu üksnes 200 mg tablette. Ketokonasooli 20 mg/ml suukaudsel suspensioonil ja 100 mg tablettidel puudub praegu müügiluba kõigis Euroopa Majanduspiirkonna riikides.

Ketokonasooli sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustused on Euroopa Liidu eri liikmesriikides erinevad. Originaalravimi turustaja ettevõtte põhiandmete lehe praeguses versioonis on järgmised terapeutilised näidustused:

Dermatofüütide ja/või pärmseente põhjustatud naha-, juuste- ja limaskestainfektsioonid, mida ei saa infektsiooni asukoha, ulatuse või naha süvainfektsiooni tõttu ravida toopiliselt.

- *Dermatofütoos*
- *Värviline pitüriaas*
- *Pärmseene Malassezia põhjustatud follikuliit*
- *Kutaanne kandidiaas*
- *Krooniline mukokutaanne kandidiaas*
- *Orofarüingeaalne ja ösofageaalne kandidiaas*
- *Krooniline ja korduv vaginaalne kandidiaas*

Süsteemsed seeninfektsioonid.

Ketokonasool ei jõua hästi kesknärvisüsteemi, mille tõttu ei saa suukaudset ketokonasooli kasutada seenmeningiiti.

- *Parakoktsidioidmükoos*
- *Histoplasmoos*
- *Koktsidioidmükoos*
- *Blastomükoos*

Täiskasvanute soovitatavad ööpäevased annused on eri liikmesriikides enamasti ühetaolised – 200 mg/d, mida tohib piisava ravivastuse puudumisel suurendada annuseni 400 mg/d. Ka laste soovitatavad ööpäevased annused on enamasti ühetaolised – 15–30 kg kehamassiga lastele 100 mg/d ja üle 30 kg kehamassiga lastele täiskasvanute annus.

Ravi kestus varieerub 5 järjestikusest päevast (vaginaalne kandidiaas) kuni 6 kuuni (süsteemsed seeninfektsioonid, nt parakoktsidioidmükoos ja histoplasmoos).

Prantsusmaa riiklik pädev asutus tegi 2011. aastal ülevaate, milles järeldas, et spontaansed teated ja kirjandusandmed viitavad suukaudse ketokonasooli seosele suure maksatoksilisusega. Riskitase näib olevat kõrgem kui teistel seenevastastel ainetel.

Aastatel 1985–2010 teatati Prantsusmaa ravimiohutuse järelevalve piirkondlike keskuste võrgustikule ligikaudu sada juhtumit, kus suukaudse ketokonasooli kasutamisel ilmnesid maksahäired, sealhulgas teisisi täpsustamata hepatiit, toksiline hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, kolestaatiline hepatiit ja maksapuudulikkus.

Samuti leiti kirjanduseülevaatega üle 100 publikatsiooni, mis käsitlesid ketokonasooli maksatoksilisust. Akuutseid kahjustusi iseloomustasid peamiselt tsütolüüs, mille tagajärjed võisid olla rasked, sh maksa siirdamise vajadus. Mõnel juhul täheldati sümptomite kordumist ravimi taasmanustamisel. Kirjanduses on akuutsete kahjustuste esinemissagedus erinev, alates sagedusest 1/2000 kuni 12%.

Lisaks näib ketokonasool kirjanduse ülevaate põhjal olevat ainus seenevastane aine, mis seostub kroonilise hepatiidi ja tsirroosi tekkega.

Nendel põhjustel leidis Prantsusmaa pädev asutus 2011. aasta juunis, et suukaudse ketokonasooli kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne, peatas Prantsusmaal kehtinud müügiloa ning teatas järeldused tervishoiutöötajatele ja avalikkusele. Paralleelselt tegi Prantsusmaa 1. juulil 2011 muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise. Inimravimite komiteel paluti anda arvamused, kas ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite ja sarnaste nimetuste müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ohutus

Ketokonasooli üldise ohutuse hindamiseks vaadati üle eelkliinilistest uuringutest, kliinilistest uuringutest, turustamisjärgsetest spontaansetest teadetest, farmakoepidemioloogilistest uuringutest ja avaldatud kirjandusest kogutud asjakohane teave. Erilist tähelepanu pöörati maksatoksilisusele.

Toksilisuse mittekliiniliste uuringute tulemuste järgi olid esmased sihtelundid maks ja sisesekreetsioonisüsteem. Müügiloa hoidja analüüsis põhjalikult maksatoksilisuse mehhanismi, mida on rohkesti käsitletud aastate 1986–2007 publikatsioonides. Tuvastatud on mitu võimalikku maksatoksilisuse mehhanismi, kuid täpne mehhanism ei ole veel selge.

Suukaudse ketokonasooli kliinilist ohutust hinnati ettevõtte sponsoreeritud 92 uuringus, kus osales 4735 isikut ja kasutati ketokonasooli tablette (või suspensiooni), mida manustati kas mitmesuguste seeninfektsioonide ravi näidustusel patsientidele või tervetele vabatahtlikele. Analüüsi põhjal ja ravimi omaduste kokkuvõttes tavaliste esinemissageduse kategooriate alusel väljendatuna oli punkthinnanguline risk maksatalitluse mis tahes ebanormaalse analüüsivastuse korral sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ning hepatiidi ja/või ikteruse korral harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Tehti kumulatiivne otsing kõrvaltoimete kohta, mis esinevad MedDRA eelisterminite loetelu (versioon 14.0) järgi kodeeritud maksahäirete teadete standardpäringutes (üldnimetustena). Otsing hõlmas aega kuni 15. juulini 2011. Leiti 1512 juhtumit, nendest 1505 maksahäirete teadete standardpäringute osana tehtud ravimiseoste osapäringuga (üldotsing, mis välistas ravimitega mitteseotud kõrvaltoimed, näiteks kaasasündinud häired, ning infektsiooni, alkoholi ja rasedusega seotud nähud).

Sellest 1505 juhtumist 880 (58%) olid meditsiiniliselt hinnatud raskeks. Nendest 18 eluohtliku juhtumi korral ei esinenud ühtki segavat tegurit ja seega toetavad need ketokonasooli põhjuslikku rolli. Teatati 7 fataalset/eluohtlikust juhtumist, mis olid esinenud pärast 2006. aastat, st pärast ettevõtte põhiandmete lehe uuendamist ja maksatoksilisusega seotud oluliste täienduste lisamist.

Suukaudse ketokonasooliga ravi korral hinnati sümptomaatiliste maksareaktsioonide esinemissageduseks mitmes epidemioloogiauringus 1 juhtum 10 000–15 000 patsiendi kohta.

Kirjanduseülevaade ja müügiloa hoidjate esitatud turustamisjärgsed andmed tõendavad järgmist:

– Ketokonasooliga seotud maksatoksilisusest on teatatud mediaanse annuse 200 mg/d korral, mis on soovituslik ööpäevane annus.

– Suukaudse ketokonasooli kasutamisega seonduva maksatoksilisuse esinemissagedus ja raskus on suuremad kui teiste seenevastaste ainete kasutamisel pindmiste, subkutaansete ja süsteemsete seeninfektsioonide ravi näidustusel, seejuures on ägeda maksakahjustuse hinnanguline esinemissagedus 10 000 patsiendi kohta suurem kui muude suukaudsete seenevastaste ainete korral ning ketokonasooli kasutamist seostatakse kroonilise hepatiidi ja tsirroosi tekkega (Chien *et al.*, 1997; Garcia *et al.*, 1999).

– Ketokonasooli kasutamisel avaldub maksatoksilisus tavaliselt ravi algusest 1–6 kuu möödumisel (55% juhtumitest, kus oli dokumenteeritud avaldumise algusaeg), kuid sellest on teatatud ka ravi algusest vähem kui 1 kuu (sealhulgas mõne päeva) möödumisel (35% juhtumitest, kus oli dokumenteeritud avaldumise algusaeg).

Järeldati, et ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimitega seotud võimaliku maksatoksilisuse kõigi juhtumite praeguse analüüsi tulemused kinnitavad suukaudse ketokonasooli kasutamisega seotud raske maksatoksilisuse riski, mida kõige paremini tõestas maksatoksilisuse fataalsete/eluohutlike juhtumite põhjuslikkuse hindamine.

Efektiivsus

Müügiloa hoidja esitas üksikasjaliku aruande suukaudse ketokonasooli efektiivsuse kohta heakskiidetud näidustustel.

Üldiselt oli suukaudse ketokonasooli efektiivsuse toetamiseks esitatud kliinilisi uuringuid vähe ja need ei olnud korraldatud praeguste suuniste kohaselt. Seda probleemi ei saa lahendada, sest ketokonasooli ei ole alates 2001. aastast kasutatud uuemate ravimite võrdlustoimeainena.

Uuringuid, mis käsitlevad ketokonasooli efektiivsust *Malassezia* põhjustatud follikuliidi, värvilise kliiketendustõve, peanaha seenhaiguse (*tinea capitis*) ja habeme nahaseenhaiguse (*tinea barbae*), kehanaha seenhaiguse (*tinea corporis*), kubemepiirkonna naha seenhaiguse (*tinea cruris*), jalgade seenhaiguse (*tinea pedis*) ning käte naha seenhaiguse (*tinea manuum*) näidustusel, on vähe.

Ebapiisavad on ka andmed, mille alusel kinnitada või kummutada mis tahes seenevastase aine kasulikkust kandidiaasi ravis, ning esitatud uuringuid ketokonasooli efektiivsuse kohta muude *Candida* spp. põhjustatud infektsioonide korral oli vähe.

Arvestades ketokonasooli efektiivsustaset ja ebapiisavat jaotumist kesknärvisüsteemis, võib ketokonasooli kasutamine süsteemsete mükooside korral ravisuuniste kontekstis tähendada, et patsiendid saavad suboptimaalset ravi.

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku tagasi võtta kõik näidustused, mille korral on vaja pikaajalist ravi suurte annustega (nt süsteemsed mükoosid, mis vajavad vähemalt 6-kuust ravi), kuivõrd maksatoksilisusest on tavaliselt teatatud pärast ulatuslikku kumulatiivset kokkupuudet ketokonasooliga, ning piirata näidustused *Malassezia* põhjustatud follikuliidi, peanaha seenhaiguse ja kroonilise mukokutaanse kandidiaasiga patsientidel, kellel on tekkinud intolerantsus või kellel puudub ravivastus alternatiivsele suukaudsele ja/või intravenoossele seenevastasele ravile. Tõendamaks ketokonasooli efektiivsust nendel näidustustel, esitas müügiloa hoidja kokku 40 juhtumit, millest 19 aluseks olid selliste patsientide registrit pidava kahe arsti juurde tehtud kliinikuvisiidid ja 21 juhtumit põhinesid kirjandusülevaatel. Kõik peale 5 peanaha seenhaiguse juhtumi (*Malassezia* põhjustatud follikuliidi juhtumid puudusid) vastasid kroonilisele mukokutaansele kandidiaasile (n = 16). Lisaks pärinesid need juhtumid vanadest publikatsioonidest (1980–1986), kuid enam kui 25 aasta

jooksul võib eeldada patsientide raviviiside muutumist. Ketokonasooli on turustatud alates 1982. aastast ning flukonasooli ja itrakonasooli alates 1990. aastatest.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Potentsiaalne maksatoksilisus on seenevastaste asoolide rühmale omane toime ning sellest on ketokonasooliga seoses aastaid teatatud arvukates mittekliinilistes ja kliinilistes allikates.

Ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimitega seotud võimaliku maksatoksilisuse kõigi juhtumite praeguse analüüsi tulemused kinnitasid suukaudse ketokonasooli kasutamise seotud raske maksatoksilisuse riski, mida kõige paremini näitas maksatoksilisuse fataalsete/eluohlike juhtumite põhjuslikkuse hindamine.

Analüüs näitas ka, et suukaudse ketokonasooli kasutamise seostusid muute suukaudsete seenevastaste ainete võrreldes nii suurim ägeda maksakahjustuse hinnanguline esinemissagedus 10 000 patsiendi kohta kui ka kroonilise hepatiidi ja tsirroosi tekkimine.

Ketokonasooli maksatoksilisuse mehhanism ei ole veel täiesti selge. Täiendavate uuringute puudumise tõttu ei saa praegu toetada hüpoteesi, et raske maksatoksilisuse tekkimise võimalik riskitegur on ketokonasooli suur kumulatiivne annus.

Kuigi maksatoksilisus on asoolide rühmale omane, on eriti probleemsed ketokonasooli maksatoksilisuse kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed aspektid.

Müügiloo hoidja vaatas üle suukaudse ketokonasooli kasulikkuse ja riskid nahaseenhaigustuse (peanaha seenhaiguse, habeme nahaseenhaiguse, kehanaha seenhaiguse, kubemepiirkonna naha seenhaiguse, jalgade seenhaiguse ja käte naha seenhaiguse), mitmevärvilise kliiketendustõve, *Malassezia* põhjustatud follikuliidi, *Candida* spp. põhjustatud infektsioonide, kutaanse kandidiaasi, kroonilise mukokutaanse kandidiaasi, orofarüngealse kandidiaasi, ösofageaalse kandidiaasi, kroonilise ja korduva vulvovaginaalse kandidiaasi, süsteemsete mükooside (parakoktsiidoidmükoosi, histoplasmoosi, koktsiidoidmükoosi, blastomükoosi) korral ning järeldas, et ketokonasooli ohutusprofiil on aktsepteeritav, kui seda kasutatakse lühikese aja vältel väikestes annustes healoomuliste haiguste korral, kuid ketokonasooli tohib kasutada pikema aja vältel suurtes annuses üksnes siis, kui efektiivsus on suur ning haigusest tingitud suuremuse ja haiguse raskuse mõju on suurem kui maksatoksilisuse riski mõju.

Müügiloo hoidja tegi riskide minimeerimiseks ettepaneku kustutada kõik näidustused, mille korral on vaja pikaajalist ravi suurte annustega (nt süsteemsed mükoosid, mis vajavad vähemalt 6-kuust ravi), kuivõrd maksatoksilisusest on tavaliselt teatatud pärast ulatuslikku kumulatiivset kokkupuudet ketokonasooliga, ning piirata näidustused *Malassezia* põhjustatud follikuliidi, peanaha seenhaiguse ja kroonilise mukokutaanse kandidiaasiga patsientidel, kellel on tekkinud intolerantsus või kellel puudub ravivastus alternatiivsele suukaudsele ja/või intravenoossele seenevastasele ravile.

Müügiloo hoidja pakutud muud riskiminimeerimismeetmed on näiteks piirata ravimi määramine naha haruldaste seenhaiguste ja sagedate seenhaiguste haruldaste alavormide ravimises kogenud arstidega ning kehtestada järgmised ravimi kasutuspiirangud: lühikesed raviperioodid, üksnes ravimitundlike infektsiooni põhjustavate patogeenide (*Candida*) ravi ja parem riskiteave.

Inimravimite komitee vaatas müügiloo hoidja esitatud andmed läbi ja jõudis arvamusele, et pakutud riskiminimeerimismeetmed ei ole riskide aktsepteeritavale tasemele vähendamiseks piisavad, kui arvestada juba kehtestatud piiranguid ja hoiatusi. Lisaks leiti, et mis tahes piirangutega kasutus ei ole piisavalt põhjendatud.

Inimravimite komitee taotluse alusel toimus 3. septembril 2012 infektsioonivastaste ravimite teadusnõuanderühma koosolek. Ekspertidel paluti käsitleda mis tahes piiranguga näidustusi, kus kasulikkuse ja riski suhet saaks pidada olemasoleva teabe kontekstis positiivseks, ning anda hinnang eelkõige müügiloo hoidja tehtud piiranguga näidustuse ettepaneku kohta. Ekspertid leidsid üksmeelselt, et teaduslikud andmed ei toeta müügiloo hoidja muudetud näidustusettepanekut.

Teadusnõuanderühm oli seisukohal, et puuduvad andmed, mis toetaksid ketokonasooli efektiivsust olukorras, kui muude ravimite korral (sealhulgas muud asoolid) ravivastus puudub või kui on avastatud ravimiresistentsus. Teadusnõuanderühm leidis, et uute süsteemsete seenevastaste ainete arvatav toime on efektiivsem kui ketokonasooli toime. Ka ei pidanud eksperdid tõenäoliseks ketokonasooli kasulikkust olukorras, kui on leitud resistentsus sama rühma aine(te) suhtes, sest ristresistentsust esineb sageli ning puuduvad andmed, et muude asoolide suhtes resistentsuse tekkimisel võiks esineda potentsiaalne ravimitundlikkus ketokonasooli suhtes. Ka ei turustata teste, millega saaks analüüsida patogeenide tundlikkust ketokonasooli suhtes.

Teadusnõuanderühm oli ka arvamisel, et ketokonasooli farmakokineetika ja farmakodünaamika profiili tõttu on piirangud samasugused kui muude süsteemsete seenevastaste ainete korral (st piiratud imendumine, jaotumine) ning teiste ravimitega koostoimete profiil oleks veelgi probleemsem.

Kõik eksperdid olid ühisel seisukohal, et ketokonasooli ohutusprofiil on halvem kui muudel süsteemsetel seenevastastel ravimitel, ning puuduvad andmed, et ketokonasool võiks olla alternatiivne ravivõimalus teiste asoolide talumatuse korral. Teadusnõuanderühm leidis ka, et potentsiaalselt saaks ketokonasooli äärmiselt harvadel juhtudel kasutada viimase ravivõimalusena, kuid seejuures olid eksperdid üksmeelselt seisukohal, et sellised juhtumid olid dokumenteerimata ja puudusid väidet kinnitavad teaduslikud andmed. Samuti oleks sellistel juhtudel tõenäoliselt vaja kasutada ketokonasooli pikka aega või ravi korrata, mida teadusnõuanderühm peab ühendi maksatoksilisuse profiili tõttu probleemseks.

Kuigi tunnistati ettevõtte püüdlusi põhjendada ketokonasooli kasutamist teiste asoolide asemel kiiretoimelise nn päästeravimina pindmiste seeninfektsioonide korral, on selliseid juhtumeid vähe ning need ei toeta piisavalt ettevõtte väidetavat ravimi kasulikkust kiiretoimelise päästeravimina.

Lisaks on väidetavad näidustused seotud pindmiste seeninfektsioonidega, mis peamiselt piirnevad nahaga (kroonilise mukokutaanse kandidiaasi korral ka limaskestadega), ning kuigi seda tüüpi infektsioonidega seotud sotsiaalseid tegureid / ebamugavust ei saa eitada, tuleb ravimi maksatoksilisuse ja kasulikkuse suhte hindamisel arvestada asjaolu, et enamasti on need seeninfektsioonid healoomulised.

Kõike ülalkirjeldatud arvestades ei tuvastanud inimravimite komitee ühtki olukorda, mille korral oleks patsiendi kokkupuude suukaudse ketokonasooli maksatoksilisuse riskiga põhjendatud.

Üldjärelendus

Inimravimite komitee ei tuvastanud ühtki seeninfektsiooni, mille korral oleks ravimi piisavalt põhjendatud kasulikkus suurem kui maksatoksilisuse risk, ning leidis seega, et suukaudse ketokonasooli ravi kasulikkus ühelgi ülal loetletud seenevastastel näidustustel ei ole suurem kui kaasnevad riskid.

Nende järelduste alusel soovitas komitee peatada kõigi ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite müügiload.

Lahknevad seisukohad on esitatud III lisas.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite kohta;
- komitee arutas ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite efektiivsuse ja ohutuse kõiki olemasolevad andmed, eelkõige müügiloa hoidjate kirjalikult ja suulistes selgitustes esitatud andmed maksatoksilisuse riski kohta;
- komitee leidis, et eelkliinilistest uuringutest, kliinilistest uuringutest, turustamisjärgsetest spontaansetest teadetest, farmakoepidemioloogilistest uuringutest ja avaldatud kirjandusest pärit olemasolevad andmed tõendavad, et ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite kasutamine on seotud raske maksatoksilisuse suure riskiga, mida kõige paremini tõestas maksatoksilisuse fataalsete/eluohlike juhtumite põhjuslikkuse hindamine;
- komitee ei tuvastanud ühtki seeninfektsiooni, mille korral oleks ravimi piisavalt põhjendatud kasulikkus suurem kui maksatoksilisuse risk, ning märkis, et seeninfektsioonide raviks on praegu olemas alternatiive;
- komitee ei leidnud ühtki piisavat lisameedet, millega vähendada seenevastases ravis kasutatava suukaudse ketokonasooli riske aktsepteeritavale tasemele,

järeldas inimravimite komitee, et ketokonasooli sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole seeninfektsioonide ravis soodne.

Inimravimite komitee soovib seepärast direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel peatada kõigi I lisa loetletud ravimite müügiload.

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused on III lisa.