



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11. lokakuuta 2013
EMA/584237/2013

Suun kautta otettavan ketokonatsolin myyntilupien peruuttaminen

Suun kautta otettavan ketokonatsolin hyöty ei ylitä maksavaurion riskiä sieni-infektioiden hoidossa

Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) suosittelee 25. heinäkuuta 2013 suun kautta otettavien ketokonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista Euroopan unionissa (EU). Lääkevalmistekomitea katsoi, että maksavaurion riski on suurempi kuin sieni-infektioiden hoidosta saatava hyöty.

Potilaiden, jotka käyttävät suun kautta otettavaa ketokonatsolia sieni-infektion hoitoon, on sovittava ei-kiireellinen käynti lääkärille vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkintaa varten. Lääkäreiden ei pidä enää määrätä suun kautta otettavaa ketokonatsolia, ja vaihtoehtoisia hoitomuotoja on harkittava.

Suun kautta otettavan ketokonatsolin EU:n laajuinen arviointi aloitettiin, kun lääkkeen myyntilupa peruutettiin Ranskassa. Ranskan lääkevirasto (ANSM) katsoi, että suun kautta otettavan ketokonatsolin hyöty-riskisuhde on kielteinen, koska lääkkeen käyttöön liittyy paljon maksavaurioita ja käytettävissä on nykyään turvallisempaa pidettyjä vaihtoehtoisia hoitomuotoja. EU:n lainsäädännössä edellytetään koordinoitua eurooppalaista menettelyä, kun jokin jäsenvaltio ryhtyy sääntelytoimiin lääkkeen osalta, jolla on myyntilupa useammassa kuin yhdessä maassa.

Arvioituaan suun kautta otettavan ketokonatsolin riskeistä saatavana olevat tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka maksavauriot, kuten hepatiitti, ovat sienilääkkeiden tunnettuja sivuvaikutuksia, suun kautta otettavan ketokonatsolin aiheuttamat maksavauriot olivat yleisempiä ja vakavampia kuin muiden sienilääkkeiden aiheuttamat vauriot. Lääkevalmistekomitea piti huolestuttavana sitä, että maksavaurioista saatiin ilmoituksia pian sen jälkeen, kun hoito suositusannoksella oli aloitettu, eikä ollut mahdollista määrittää toimenpiteitä, joilla riskiä voitaisiin pienentää riittävästi. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että suun kautta otettavan ketokonatsolin kliininen hyöty on epävarma, sillä sen tehosta on vähän tietoja, tiedot eivät täytä nykyisiä vaatimuksia ja vaihtoehtoisia hoitomuotoja on saatavilla.

Lääkevalmistekomitea katsoi suurentuneen maksavaurion riskin ja vaihtoehtoisten sienilääkkeiden saatavuuden vuoksi, että lääkkeen hyödyt eivät olleet riskejä suuremmat. Paikallisesti annosteltavia ketokonatsolia sisältäviä lääkemuita, kuten emulsiovoiteita, voiteita ja sampoota, voidaan edelleen käyttää, koska niistä elimistöön imeytyvä ketokonatsolin määrä on hyvin vähäinen.



Lääkevalmistekomitean suositus lähetettiin Euroopan komissioon, joka puolsi suositusta ja antoi 11. lokakuuta 2013 lopullisen, laillisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko EU:ssa.

Euroopan lääkevirasto on perillä siitä, että ketokonatsolia käytetään käyttöaiheen vastaisesti Cushingin oireyhtymää sairastavien potilaiden hoitoon. Kansalliset toimivaltaiset viranomaiset voivat sallia näiden lääkkeiden käytön valvotuissa olosuhteissa, jotta voidaan varmistaa, että kyseiset potilaat eivät jää ilman hoitoa.

Tietoa potilaille

- Suun kautta otettavan ketokonatsolin myyntilupa on peruutettu, koska tiedot osoittivat, että lääkkeen maksatoksisuus on suurempi kuin muiden sienilääkkeiden.
- Jos käytät suun kautta otettavaa ketokonatsolia sieni-infektion hoitoon, keskustele lääkärin kanssa seuraavan rutiin tarkastuksen yhteydessä soveltuvista vaihtoehtoisista hoitomuodoista.
- Jos käytät paikallisesti annosteltavia ketokonatsolia sisältäviä lääkemuoja, kuten emulsiovoiteita, voiteita ja sampoota, voit jatkaa hoitoa, sillä niistä imeytyy elimistöön hyvin vähän ketokonatsolia.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava seuraavia suosituksia:

- Koska suun kautta otettavan ketokonatsolin käyttöä ei enää suositella, lääkärin on arvioitava, pitääkö tätä lääkettä sieni-infektioiden hoitoon käyttävien potilaiden hoito lopettaa vai vaihdetaanko heille soveltuva vaihtoehtoinen hoitomuoto.
- Systeminen imeytyminen ketokonatsolin paikallisesti annosteltavista lääkemuoista on hyvin vähäistä, ja niitä voidaan edelleen käyttää hyväksytyjen käyttöaiheiden mukaisesti.
- Jos potilas esittää lääkemääräyksen sieni-infektion hoitoon tarkoitettua suun kautta otettavaa ketokonatsolia varten, apteekkihenkilökunnan on pyydettävä häntä ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Viraston suositukset perustuvat lääkevalmistekomitean (CHMP) arviointiin, jossa käsiteltiin prekliinistä ja kliinistä tutkimuksista saatua tietoa suun kautta otettavan ketokonatsolin hyödyistä ja maksatoksisuuden riskistä, markkinoille tulon jälkeisiä spontaaneja tapausselostuksia, epidemiologisia tutkimuksia ja tieteellistä kirjallisuutta. Lääkevalmistekomitea huomioi myös infektioiden hoitoon perehtyneen asiantuntijaryhmän neuvot.

- Vaikka maksatoksisuuden riski on antifungaalisten atsoliinien luokkavaikutus, arvioidut tiedot osoittavat, että ketokonatsoliin liittyvä maksatoksisuus on yleisempää ja vakavampaa kuin muiden sienilääkkeiden aiheuttama¹. Osa maksatoksisuudesta tehdyistä ilmoituksista liittyi hepatiittiin, kirroosiin ja maksan vajaatoimintaan, jotka johtivat kuolemaan tai edellyttivät maksansiirtoa.
- Maksatoksinen vaikutus alkoi yleensä 1–6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen, mutta on ilmoitettu myös tapauksia, joissa maksatoksinen vaikutus ilmeni alle kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja joissa päivittäinen suositusannos oli 200 mg.
- Suun kautta otettavaa ketokonatsolia koskevat tehokkuustutkimukset ovat rajallisia, eikä niissä ole noudatettu uusimpia ohjeita². Tiedot eivät myöskään riitä osoittamaan ketokonatsolin tehoa, kun muut hoidot eivät ole tehonneet tai eivät sovellu potilaalle tai kun havaittiin resistenssiä.

- Riskinpienentämistoimiksi ehdotettiin hoidon keston rajoittamista, käytön rajaamista potilaisiin, jotka reagoivat huonosti vaihtoehtoisin hoitoihin tai joille tällaiset hoidot eivät sovellu, ja lääkkeen määräämisoikeuksien rajoittamista lääkäreihin, joilla on kokemusta harvinaisten sieni-infektioiden hoidosta, mutta näiden toimien ei katsottu laskevan maksatoksisuuden riskiä hyväksyttävälle tasolle.

Viitteet:

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.

Lisätietoa lääkkeestä

Ketokonatsoli on sienilääke, jolla hoidetaan silsa- ja hiivasienten aiheuttamia infektoita. Suun kautta otettava ketokonatsoli hyväksyttiin EU:ssa 1980-luvulla, ja sen jälkeen on tullut saataville paikallisesti annosteltavia (iholle levitettäviä) lääkemuotoja, kuten emulsiovoiteita, voiteita ja sampoota.

Suun kautta otettavat ketokonatsolivalmisteet on hyväksytty EU:ssa kansallisten menettelyjen kautta, ja valmisteita on tällä hetkellä saatavana useissa EU:n jäsenvaltioissa eri kauppanimillä, kuten Nizoral ja Fungoral.

Lisätietoa menettelystä

Suun kautta otettavien ketokonatsolivalmisteiden arviointi aloitettiin Ranskan pyynnöstä heinäkuussa 2011 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla. Ranskan lääkeviraston päätelmänä heinäkuussa 2011 oli, että suun kautta otettavan ketokonatsolin hyöty-riskisuhde on kielteinen, ja se peruutti voimassa olevat myyntiluvat Ranskassa. Ranskan lääkevirasto pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan suun kautta otettavien ketokonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta ja antamaan lausunnon siitä, tulisiko näiden lääkkeiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan Euroopan unionissa.

Suun kautta otettavaa ketokonatsolia arvioi EMAn lääkevalmistekomitea (CHMP), joka vastaa kaikista ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista kysymyksistä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi EMAn lopullisen lausunnon.

Lääkevalmistekomitean lausunto lähetettiin Euroopan komissioon. Se antoi laillisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko EU:ssa.

Jotta peruutus voidaan kumota, suun kautta otettavan ketokonatsolin myyntiluvan haltijan on toimitettava vakuuttavia tietoja potilasryhmästä, jossa lääkkeen hyöty on sen riskejä suurempi.

Viraston tiedottajat

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puh. +44 (0)20 7418 8427

Sähköposti: press@ema.europa.eu