

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků pro perorální podání obsahujících ketokonazol (viz příloha I)

Ketokonazol byl poprvé registrován ve formě tablet a perorální suspenze v prosinci 1980. Poté následovala registrace topických lékových forem, jako je krém/mast/šampon. Topickým formám se tento přehled nevěnuje.

V Evropě jsou perorální formy ketokonazolu v současné době schváleny ve 20 členských státech EU a dále na Islandu a v Norsku. Rozhodnutí o registraci jeho držitel v několika členských státech z komerčních důvodů stáhl a v EHP je dosud k dispozici pouze přípravek ve formě 200mg tablet. Ketokonazol 20 mg/ml ve formě perorální suspenze a ketokonazol 100 mg ve formě tablet již není schválen v žádném členském státě EHP.

V rámci EU se indikace schválené pro přípravky obsahující ketokonazol mezi členskými státy liší. V současné verzi firemního formuláře s hlavními údaji (CCDS) pro původní přípravek jsou zahrnuty tyto terapeutické indikace:

Infekce kůže, vlasů a sliznic vyvolané dermatofyty a/nebo kvasinkami, které nelze léčit topickými přípravky z důvodu lokalizace nebo rozsahu léze nebo hluboké infekce kůže.

- *Dermatofytóza*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- *Kožní kandidóza*
- *Chronická mukokutánní kandidóza*
- *Orofaryngeální a ezofageální kandidóza*
- *Chronická rekurentní vaginální kandidóza*

Systémové plísňové infekce.

Ketokonazol neproniká dobře do centrálního nervového systému. Proto se perorálním ketokonazolem nemá léčit plísňová meningitida.

- *Parakokcidiomykóza*
- *Histoplazmóza*
- *Kokcidiomykóza*
- *Blastomykóza*

Doporučené dávkování u dospělých se v členských státech ve velké míře shoduje a představuje 200 mg denně s možností zvýšení na 400 mg denně v případech, kdy nedojde k adekvátní reakci. Také u dětí se doporučené dávkování většinou shoduje a představuje dávku 100 mg denně u dětí o hmotnosti 15–30 kg a stejnou dávku jako u dospělých v případě dětí s hmotností nad 30 kg.

Doba trvání léčby se pohybuje od 5 po sobě následujících dnů (u vaginální kandidózy) do 6 měsíců u systémových plísňových infekcí, jako je parakokcidiomykóza a histoplazmóza.

V rámci přezkumu, který v roce 2011 provedl příslušný orgán Francie, se dospělo k závěru, že spontánní hlášení a údaje z literatury ukazují, že perorální ketokonazol je spojen s vysokou mírou jaterní toxicity. Míra rizika se zdá být vyšší, než jaká je pozorována u jiných protiplísňových přípravků.

V letech 1985 až 2010 bylo ve francouzských regionálních centrech farmakovigilance hlášeno přibližně 100 případů poruchy jater při perorálním užívání ketokonazolu zahrnujících blíže nespecifikovanou hepatitidu, toxickou hepatitidu, cytolytickou hepatitidu, cholestatickou hepatitidu a jaterní selhání.

Kromě toho bylo v rámci přehledu literatury nalezeno více než 100 publikací týkajících se hepatotoxicity ketokonazolu. Charakteristiky akutního poškození zahrnovaly převážně cytolýzu a někdy vedly k závažným důsledkům včetně transplantace jater. V některých případech bylo uvedeno opakovaně vyvolané poškození. Incidence akutních poškození uváděná v literatuře je proměnlivá a pohybuje se od 1/2 000 pacientů užívajících perorální ketokonazol až do 12 %.

Na základě přehledu literatury se ketokonazol navíc jeví jako jediný protiplísňový lék spojený s rozvojem chronické hepatitidy a cirhózy.

Vzhledem k výše uvedenému francouzská agentura v červnu 2011 usoudila, že poměr přínosů a rizik perorálního ketokonazolu je nepříznivý, pozastavila stávající rozhodnutí o registraci ve Francii a o svých závěrech informovala zdravotnické pracovníky a veřejnost. Současně dne 1. července 2011 Francie předložila tuto záležitost k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění. Výbor CHMP byl požádán, aby vydal své stanovisko ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci pro perorální léčivé přípravky obsahující ketokonazol a přípravky souvisejících názvů zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

Bezpečnost

Aby mohla být vyhodnocena celková bezpečnost ketokonazolu, byly posouzeny relevantní informace z předklinických a klinických studií, spontánně hlášených případů po uvedení přípravků na trh, farmakoepidemiologických studií a publikované literatury. Zvláštní pozornost byla věnována otázce hepatotoxicity.

Z výsledků neklinických studií toxicity vyplynulo, že játra a endokrinní systém jsou primárními cílovými orgány. Držitel rozhodnutí o registraci obsáhlým způsobem rozebral mechanismus hepatotoxicity za podpory rozsáhlých údajů z literatury z let 1986 až 2007. Bylo identifikováno několik potenciálních mechanismů této toxicity, nejasnosti však stále přetrvávají.

Klinická bezpečnost perorálního ketokonazolu byla hodnocena u 4 735 subjektů v 92 klinických studiích zadaných společností. Tyto studie zkoumaly tablety (nebo suspenze) ketokonazolu podávané buď pacientům v rámci léčby různých plísňových infekcí, nebo zdravým dobrovolníkům. Na základě této analýzy bylo odhadované riziko z hlediska běžně používaných kategorií frekvence v souhrnu údajů o přípravku pro jakýkoliv abnormální výsledek jaterních testů označeno jako „časté“ ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a pro hepatitidu a/nebo žloutenku jako „vzácné“ ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

V rámci kumulativního průzkumu nežádoucích příhod kódovaných dle upřednostňovaných termínů MedDRA (verze 14.0) uvedených ve standardizovaných dotazech MedDRA (SMQ) k jaterním poruchám (široké termíny) do 15. července 2011 bylo nalezeno 1 512 případů, přičemž 1 505 z nich spadalo do dílčích SMQ pro jaterní poruchy související s léčivou (komplexní průzkum s vyloučením příhod nesouvisejících s léčivou, jako jsou případy související s vrozenými poruchami, infekcemi, alkoholem a těhotenstvím).

Z 1 505 případů, které byly předmětem zájmu, jich bylo 880 (58 %) lékařem hodnoceno jako závažné, přičemž 18 z nich bylo život ohrožujících a nevykazovalo žádné zavádějící faktory, což svědčí pro kauzální roli ketokonazolu. Bylo hlášeno 7 fatálních / život ohrožujících případů, ke kterým došlo po roce 2006, tj. po aktualizaci CCDS, která zahrnovala podstatné opravy týkající se hepatotoxicity.

Incidence symptomatických jaterních reakcí při perorální léčbě ketokonazolem byla v několika epidemiologických studiích odhadnuta na 1/10 000 až 1/15 000 pacientů.

Z přehledu literatury a údajů po uvedení přípravků na trh, které předložil držitel rozhodnutí o registraci, vyplynulo, že

- hepatotoxicita byla u ketokonazolu hlášena při denní dávce 200 mg (střední hodnota), což je doporučená denní dávka,
- incidence a závažnost hepatotoxicity spojené s užíváním perorálního ketokonazolu je vyšší než při užívání jiných protiplísňových léků v rámci léčby povrchových, subkutánních a systémových plísňových infekcí, s nejvyšší hrubou incidencí akutního poškození jater na 10 000 pacientů ze všech perorálních protiplísňových léků a navíc se souvislostí mezi užíváním perorálního ketokonazolu a rozvojem chronické hepatitidy a cirhózy (Chien a kol., 1997; Garcia a kol., 1999),
- hepatotoxicita se u ketokonazolu začíná rozvíjet obvykle po 1 až 6 měsících od zahájení léčby (55 % případů, u kterých byla zdokumentována doba vzniku hepatotoxicity), ale byla hlášena i dříve než po 1 měsíci (i po několika dnech) od zahájení léčby (35 % případů, u kterých byla zdokumentována doba vzniku hepatotoxicity).

Závěrem bylo, že výsledky současné analýzy všech případů potenciální hepatotoxicity u perorálních léčivých přípravků obsahujících ketokonazol potvrzují riziko závažné hepatotoxicity spojené s užíváním perorálního ketokonazolu, což nejlépe prokázalo posouzení kauzální souvislosti u fatálních / život ohrožujících případů hepatotoxicity.

Účinnost

Držitel rozhodnutí o registraci předložil podrobnou zprávu, jež zkoumá účinnost perorálního ketokonazolu u jednotlivých schválených indikací.

Klinické studie předložené na podporu účinnosti perorálního ketokonazolu byly obecně omezené a nebyly provedené v souladu se současnými pokyny. Tento problém nezmírnil ani fakt, že ketokonazol nebyl od roku 2001 použit jako srovnávací léčivá látka pro novější léky.

Studie účinnosti ketokonazolu u *Malassezia folliculitis*, *Pityriasis versicolor*, *Tinea capitis* a *Tinea barbae*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* a *Tinea manuum* byly nedostatečné.

Rovněž nebyl k dispozici dostatek důkazů, které by potvrdily nebo vyvrátily přínos jakéhokoliv protiplísňového přípravku v rámci léčby kandidózy, a studie, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci o účinnosti ketokonazolu u infekcí způsobených jinými druhy rodu *Candida*, byly omezené.

Vzhledem k míře účinnosti a špatné distribuci ketokonazolu v centrálním nervovém systému nemusí být léčba systémových mykóz ketokonazolem vzhledem k terapeutickým pokynům optimální.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhnul stáhnout všechny indikace, které vyžadují dlouhodobou léčbu ve vyšších dávkách, např. systémové mykózy vyžadující léčbu trvající 6 měsíců nebo déle, a to vzhledem ke skutečnosti, že hepatotoxicita byla obvykle hlášena až po rozsáhlé kumulativní expozici ketokonazolu, a omezit indikace na *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* a chronické mukokutánní kandidózy u pacientů, u nichž se buď vyvinula intolerance, nebo kteří nereagovali na alternativní perorální a/nebo intravenózní protiplísňovou léčbu. Aby prokázal účinnost ketokonazolu v těchto indikacích, předložil držitel rozhodnutí o registraci celkem 40 případů, 19 případů z návštěv u dvou lékařů, kteří mají vytvořen registr těchto pacientů, a 21 případů z přehledu literatury. Kromě 5 případů *Tinea capitis* (žádný případ *Malassezia folliculitis*) se vždy jednalo o chronickou mukokutánní kandidózu (n = 16). Navíc tyto případy pocházely ze starých publikací (z let 1980 až 1986), přičemž za dobu více

než 25 let lze očekávat změny v léčbě pacientů. Je třeba uvést, že zatímco ketokonazol byl dostupný od roku 1982, flukonazol a itraconazol byly k dispozici až od 90. let 20. století.

Poměr přínosů a rizik

Potenciální hepatotoxicita je efekt celé třídy azolových protiplísňových léků a u ketokonazolu je uváděna již dlouho v řadě neklinických i klinických zpráv.

Výsledky současné analýzy všech případů potenciální hepatotoxicity u perorálních léčivých přípravků obsahujících ketokonazol potvrdily riziko závažné hepatotoxicity spojené s užíváním perorálního ketokonazolu, což nejlépe prokázalo posouzení kauzální souvislosti u fatálních / život ohrožujících případů hepatotoxicity.

Z analýzy také vyplynulo, že užívání perorálního ketokonazolu bylo spojeno s vyšší hrubou incidencí akutního poškození jater na 10 000 pacientů než u ostatních protiplísňových léků, navíc i s rozvojem chronické hepatitidy a cirhózy.

Ohledně mechanismu jaterní toxicity ketokonazolu stále přetrvává nejistota. Vzhledem k tomu, že nebyla předložena žádná doplňující studie, nelze v tomto stadiu podpořit hypotézu, že možným rizikovým faktorem rozvoje závažné hepatotoxicity je vysoká kumulativní dávka ketokonazolu.

Celkově lze říci, že i když je hepatotoxicita efektem celé třídy azolů, kvantitativní i kvalitativní aspekty hepatotoxicity ketokonazolu jsou zvláště znepokojující.

Držitel rozhodnutí o registraci přezkoumal přínosy a rizika perorálního ketokonazolu u dermatofytóz (*Tinea capitis*, *Tinea barbae*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* a *Tinea manuum*), *Pityriasis versicolor*, *Malassezia folliculitis*, infekcí vyvolaných rodu druhu *Candida*, kožních kandidóz, chronických mukokutánních kandidóz, orofaryngeálních kandidóz, ezofageálních kandidóz, chronických recidivujících vulvovaginálních kandidóz, systémových mykóz (parakokcidiodomykózy, histoplazmózy, kokcidiodomykózy, blastomykózy) a dospěl k závěru, že ketokonazol má přijatelný bezpečnostní profil při podávání v nízkých dávkách po krátkou dobu u benigních onemocnění, ale že jeho užívání ve vysokých dávkách po delší dobu lze doporučit pouze při dobré účinnosti, když je riziko hepatotoxicity převáženo mortalitou a závažnou morbiditou daného onemocnění.

Za účelem minimalizace rizik navrhnul držitel rozhodnutí o registraci odstranit všechny indikace, které vyžadují dlouhodobou léčbu ve vyšších dávkách, např. systémové mykózy, u nichž je nutná léčba trvající 6 měsíců nebo déle, vzhledem ke skutečnosti, že hepatotoxicita byla obvykle hlášena až po rozsáhlé kumulativní expozici ketokonazolu, a omezit indikace na *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* a chronické mukokutánní kandidózy u pacientů, u nichž se buď vyvinula intolerance, nebo kteří nereagovali na alternativní perorální a/nebo intravenózní protiplísňovou léčbu.

Mezi další kroky k minimalizaci rizik, které držitel rozhodnutí o registraci navrhnul, patřilo omezení předepisování na lékaře se zkušenostmi s léčbou vzácných plísňových kožních nemocí a vzácných podskupin běžných plísňových onemocnění, omezení použití na pouze krátkodobou léčbu a léčbu infekcí vyvolaných citlivými patogeny (rodu *Candida*) a rozšíření poskytovaných informací o rizicích.

Výbor CHMP byl po zvážení údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci toho názoru, že navrhované kroky k minimalizaci rizik nemohou odpovídajícím způsobem snížit rizika na přijatelnou úroveň s ohledem na omezení a upozornění, která jsou již uplatňována. Rovněž se domníval, že žádné omezení použití nemůže být odpovídajícím způsobem zdůvodněno.

Na žádost výboru CHMP se dne 3. září 2012 uskutečnilo setkání vědecké poradní skupiny pro léčbu infekcí. Odborníci byli požádáni, aby projednali všechny omezené indikace, u nichž by poměr přínosů a rizik mohl být při současných terapeutických možnostech považován za příznivý, zejména omezené

indikace navrhované držitelem rozhodnutí o registraci. Odborníci se jednomyslně shodli, že neexistují žádné vědecké důkazy, které by podporovaly revidovaný návrh indikací držitele rozhodnutí o registraci.

Vědecká poradní skupina byla toho názoru, že neexistují údaje, které by podporovaly účinnost ketokonazolu v případech, kdy selhala jiná léčba (včetně jiných azolů) nebo kdy byla zjištěna rezistence. Vědecká poradní skupina měla skutečně za to, že účinek novějších systémových protiplísňových léků je pravděpodobně vyšší než u ketokonazolu. Kromě toho odborníci příliš nepředpokládají využitelnost ketokonazolu v případech, kdy je zjištěna rezistence k přípravku/přípravkům z této třídy, protože často existuje zkřížená rezistence a není dostatek důkazů o potenciální citlivosti na ketokonazol, když se objeví rezistence na jiné azoly. Navíc neexistují komerčně dostupné testy citlivosti na ketokonazol.

Vědecká poradní skupina se také domnívala, že farmakokinetický/farmakodynamický profil ketokonazolu vykazuje podobná omezení jako jiné systémové protiplísňové léky (tj. omezenou absorpci, distribuci) a profil interakcí mezi léky může být dokonce horší.

Všichni odborníci se shodli, že bezpečnostní profil ketokonazolu je horší než u ostatních systémových protiplísňových léků a že neexistují důkazy, že by ketokonazol představoval terapeutickou volbu v případech, kdy nejsou ostatní azoly tolerovány. Nakonec vědecká poradní skupina uznala, že by se ketokonazol mohl potenciálně používat jako poslední terapeutická možnost v některých velmi vzácných případech. Odborníci se nicméně jednomyslně shodli, že tyto případy jsou až anekdotické a že neexistují vědecké důkazy, které by toto tvrzení podporovaly. Kromě toho by používání ketokonazolu v těchto případech pravděpodobně vyžadovalo dlouhodobou nebo opakovanou léčbu, která by podle vědecké poradní skupiny byla spojena s obavami vzhledem k hepatotoxickému profilu této sloučeniny.

I když byla uznána snaha společnosti opodstatnit používání ketokonazolu v rámci záchranné léčby u jiných azolů u povrchových plísňových infekcí, série případů byly omezené a nemohou odpovídajícím způsobem prokázat přínos léku v rámci záchranné léčby, jak tvrdí společnost.

Kromě toho se deklarované indikace týkají povrchových plísňových infekcí, které jsou převážně omezeny na kůži (u chronické mukokutánní kandidózy také na sliznice), a i když sociální dopad/obtíže způsobené tímto typem infekcí jsou nepopiratelné, je třeba také při posuzování míry hepatotoxicity léku zvážit skutečnost, že tyto infekce jsou většinou benigní.

Výbor CHMP vzal v úvahu veškeré výše uvedené skutečnosti a nemohl nalézt žádnou situaci, která by mohla opodstatnit vystavení pacienta takové míře hepatotoxicity, jakou vykazuje perorální ketokonazol.

Celkový závěr

Výbor nemohl nalézt plísňovou infekci, u níž by míra hepatotoxicity léku mohla být vyvážena dostatečně opodstatněným přínosem, a proto dospěl k závěru, že přínosy perorálního ketokonazolu v rámci léčby všech protiplísňových indikací uvedených výše nepřevyšují zjištěná rizika.

Na základě těchto závěrů výbor doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro všechny přípravky pro perorální podání obsahující ketokonazol.

Odlišné postoje jsou uvedeny v příloze III.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků pro perorální podání obsahujících ketokonazol,
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků pro perorální podání obsahujících ketokonazol, zejména údaje týkající se rizika hepatotoxicity, které předložil držitel rozhodnutí o registraci v písemné podobě nebo formou ústního vysvětlení,
- výbor se domníval, že z dostupných údajů z předklinických studií, klinických studií, spontánně hlášených případů po uvedení přípravků na trh, farmakoepidemiologických studií a publikované literatury vyplývá, že podávání perorálních přípravků obsahujících ketokonazol je spojeno s vysokým rizikem závažné hepatotoxicity, která byla nejlépe prokázána při posouzení kauzální souvislosti s fatálními / život ohrožujícími případy hepatotoxicity,
- výbor nemohl nalézt plísňovou infekci, u níž by míra hepatotoxicity léčiva mohla být vyvážena dostatečně opodstatněným přínosem; výbor uvedl, že pro léčbu plísňových infekcí jsou v současné době dostupné jiné alternativy,
- výbor nemohl nalézt žádná další odpovídající opatření, která by snížila rizika perorálního podávání ketokonazolu jakožto protiplísňové léčby na přijatelnou úroveň,

výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků pro perorální podání obsahujících ketokonazol není v rámci léčby plísňových infekcí příznivý.

Výbor CHMP proto na základě článku 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci veškerých léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III.