

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι αναστολής των αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοконаζόλη για από του στόματος χρήση (βλ. Παράρτημα Ι)

Η κετοконаζόλη έλαβε για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας υπό μορφή δισκίων και πόσιμου εναιωρήματος τον Δεκέμβριο του 1980. Ακολούθησε η χορήγηση άδειας φαρμακοτεχνικών μορφών για εξωτερική χρήση, όπως κρέμα /αλοιφή/ σαμπουάν. Η παρούσα επανεξέταση δεν αφορά τις μορφές εξωτερικής χρήσης.

Στην Ευρώπη, χορηγούμενα από το στόμα σκευάσματα κετοконаζόλης είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα σε 20 κράτη μέλη, καθώς και στην Ισλανδία και τη Νορβηγία. Ο ΚΑΚ έχει αποσύρει τις άδειες κυκλοφορίας σε αρκετά κράτη μέλη για εμπορικούς λόγους, ενώ εξακολουθεί να είναι διαθέσιμο στον ΕΟΧ μόνο το σκεύασμα σε μορφή δισκίων 200mg. Τα σκευάσματα κετοконаζόλης 20mg/ml πόσιμο εναιώρημα και κετοконаζόλη 100mg δισκία δεν είναι πλέον εγκεκριμένα σε κανένα κράτος μέλος του ΕΟΧ.

Στην ΕΕ, οι εγκεκριμένες ενδείξεις των προϊόντων που περιέχουν κετοконаζόλη ποικίλλουν μεταξύ των κρατών μελών. Οι θεραπευτικές ενδείξεις που περιλαμβάνονται στην τρέχουσα έκδοση του εταιρικού βασικού δελτίου δεδομένων (CCDS) του αρχικού προϊόντος είναι οι εξής:

Λοιμώξεις του δέρματος, των μαλλιών και του βλεννογόνου προκαλούμενες από δερματόφυτα ή/και ζυμομύκητες που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν εξωτερικά εξαιτίας του σημείου ή της έκτασης της βλάβης ή βαριάς λοίμωξης του δέρματος.

- Δερματοφύτωση
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- Δερματική καντιντίαση
- Χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση
- Οροφαρυγγική και οισοφαγική καντιντίαση
- Χρόνια, υποτροπιάζουσα κολπική καντιντίαση

Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Η κετοконаζόλη δεν έχει καλή διείσδυση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Συνεπώς, η μυκητιασική μηνιγγίτιδα δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται με από του στόματος χορηγούμενη κετοконаζόλη.

- Παρακοκκιδιομύκωση
- Ιστοπλάσμωση
- Κοκκιδιομύκωση
- Βλαστομύκωση

Η συνιστώμενη δοσολογία για ενηλίκους παρουσιάζει ομοιομορφία μεταξύ των κρατών μελών και είναι 200 mg ημερησίως, δόση που μπορεί να αυξάνεται στα 400 mg σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει επαρκής απόκριση. Όσον αφορά τα παιδιά, η συνιστώμενη δοσολογία παρουσιάζει επίσης ομοιομορφία και είναι 100 mg ημερησίως για παιδιά βάρους 15-30 kg, ενώ για παιδιά βάρους άνω των 30 kg η δόση είναι ίδια με εκείνη των ενηλίκων.

Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από 5 διαδοχικές ημέρες (κολπική καντιντίαση) έως και 6 μήνες για συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η παρακοκκιδιομύκωση και η ιστοπλάσμωση.

Το 2011, η εθνική αρμόδια αρχή της Γαλλίας εξέτασε την από του στόματος χορηγούμενη κετοκοναζόλη και συμπέρανε ότι, όπως αποδεικνύεται από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφικά δεδομένα, η κετοκοναζόλη σχετίζεται με υψηλή ηπατική τοξικότητα. Ο κίνδυνος φαίνεται ότι είναι υψηλότερος από εκείνον που παρατηρείται με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες.

Κατά την περίοδο 1985-2010, το γαλλικό δίκτυο περιφερειακών κέντρων φαρμακοεπαγρύπνησης ανέφερε περί τα εκατό περιστατικά ηπατικών διαταραχών με από του στόματος χορηγούμενη κετοκοναζόλη, περιλαμβανομένων ηπατίτιδας NOS, τοξικής ηπατίτιδας, κυτολυτικής ηπατίτιδας, χολοστατικής ηπατίτιδας, ηπατικής δυσλειτουργίας.

Επιπροσθέτως, από την επισκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν πάνω από 100 δημοσιεύσεις σχετικά με την ηπατοτοξικότητα της κετοκοναζόλης. Μία από τις χαρακτηριστικές σοβαρές βλάβες ήταν η κυτόλυση, ενώ δεν αποκλείονται σοβαρές συνέπειες, περιλαμβανομένης της μεταμόσχευσης ήπατος. Σε ορισμένα περιστατικά παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την εκ νέου χορήγηση (θετική επαναπρόκληση). Στη βιβλιογραφία, η συχνότητα σοβαρών βλαβών ποικίλλει και κυμαίνεται από 1/2000 εκτεθειμένους ασθενείς έως ποσοστό 12%.

Επιπλέον, βάσει της επισκόπησης της βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι η κετοκοναζόλη είναι ο μοναδικός αντιμυκητιασικός παράγοντας που σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιας ηπατίτιδας και κίρρωσης.

Δεδομένων των ανωτέρω, ο γαλλικός οργανισμός έκρινε, τον Ιούνιο του 2011, ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης είναι αρνητική, ανέστειλε τις υφιστάμενες άδειες κυκλοφορίας στη Γαλλία και ενημέρωσε τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και το κοινό σχετικά με τα πορίσματά του. Παράλληλα, την 1η Ιουλίου 2011 η Γαλλία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2011/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Ζητήθηκε από τη CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της για το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοκοναζόλη για από του στόματος χρήση και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί.

Ασφάλεια

Για την εκτίμηση της γενικής ασφάλειας της κετοκοναζόλης, αξιολογήθηκαν συναφείς πληροφορίες από προκλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, αυθόρμητες αναφορές περιστατικών από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, από φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στο ζήτημα της ηπατοτοξικότητας.

Τα αποτελέσματα μη κλινικών μελετών τοξικότητας υποδεικνύουν το ήπαρ και το ενδοκρινικό σύστημα ως τα κύρια όργανα στόχοι. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξέτασε εκτενώς τον μηχανισμό της ηπατοτοξικότητας που τεκμηριώνεται ευρέως με βιβλιογραφικά δεδομένα από την περίοδο 1986 έως 2007. Για τη συγκεκριμένη τοξικότητα έχουν εντοπιστεί αρκετοί δυνητικοί μηχανισμοί, εξακολουθούν όμως να υφίστανται αμφιβολίες.

Η κλινική ασφάλεια της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης αξιολογήθηκε σε 4735 υποκείμενα σε 92 εταιρικά χρηματοδοτούμενες κλινικές μελέτες δισκίων (ή εναιωρήματος) κετοκοναζόλης, η οποία χορηγήθηκε είτε για τη θεραπεία ποικίλων μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς είτε σε υγιείς εθελοντές. Βάσει της συγκεκριμένης ανάλυσης, η σημειακή εκτίμηση κινδύνου, με βάση τις κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται συνήθως στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), ήταν "Συχνός" ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) για όλα τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα των δοκιμών ηπατικής λειτουργίας και "Σπάνιος" ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$) για την ηπατίτιδα ή/και τον ίκτερο.

Από μια συγκεντρωτική αναζήτηση για ανεπιθύμητες ενέργειες, κωδικοποιημένες βάσει των προτιμώμενων όρων (Preferred Terms - PT) του συστήματος MedDRA (έκδοση 14.0) έως τις 15 Ιουλίου 2011, οι οποίες περιγράφονται στα τυποποιημένα ερωτήματα (SMQ) Ηπατικές διαταραχές (ευρύτεροι όροι), ανακτήθηκαν 1.512 περιπτώσεις, εκ των οποίων οι 1.505 συγκαταλέγονταν στο τυποποιημένο υποερώτημα Σχετιζόμενες με το φάρμακο ηπατικές διαταραχές (ενδεδειγμένη αναζήτηση από την οποία εξαιρούνταν συμβάματα μη συνδεδεμένα με το φάρμακο, για παράδειγμα συμβάματα που σχετίζονται με συγγενείς λοιμώξεις, αλκοόλ και εγκυμοσύνη).

Από τα 1.505 εξετασθέντα περιστατικά, τα 880 (58%) χαρακτηρίστηκαν ως σοβαρά από ιατρικής άποψης, εκ των οποίων 18 απειλητικά για τη ζωή περιστατικά δεν παρουσίαζαν παράγοντες σύγχυσης και, συνεπώς, τεκμηριώνουν τον αιτιώδη ρόλο της κετοκοναζόλης. Αναφέρθηκαν επτά μοιραία/απειλητικά για τη ζωή περιστατικά με ημερομηνίες συμβαμάτων μετά το 2006, ήτοι μετά την επικαιροποίηση του CCDS που περιείχε ουσιαστικές αναθεωρήσεις σχετικά με την ηπατοτοξικότητα.

Όπως εκτιμήθηκε σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, η συχνότητα των συμπτωματικών ηπατικών αντιδράσεων με από του στόματος χορηγούμενη κετοκοναζόλη κυμαίνεται από 1/10.000 έως 1/15.000 ασθενείς.

Από την επισκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων και των δεδομένων μετά την κυκλοφορία στην αγορά που υπέβαλαν οι ΚΑΚ, προέκυψε ότι:

- έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα κετοκοναζόλης με ημερήσια δόση 200 mg (μέση τιμή), η οποία είναι και η συνιστώμενη ημερήσια δόση
- η συχνότητα και η σοβαρότητα της ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με την από του στόματος χορηγούμενη κετοκοναζόλη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη χρήση άλλων αντιμυκητιασικών στη θεραπεία επιφανειακών, υποδόριων και συστηματικών μυκητιασικών λοιμώξεων, με τη μεγαλύτερη μάλιστα γενική συχνότητα εμφάνισης οξείας ηπατικής βλάβης ανά 10.000 ασθενείς σε σύγκριση με άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιμυκητιασικά, και με τη χρήση της να σχετίζεται με την ανάπτυξη χρόνιας ηπατίτιδας και κίρρωσης (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999)
- η εκδήλωση της ηπατοτοξικότητας με την κετοκοναζόλη συνήθως εντοπίζεται μεταξύ του 1 και του 6 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας (55% των περιπτώσεων αναφέρθηκε εντός αυτού του χρονικού διαστήματος), έχει όμως αναφερθεί και σε λιγότερο από 1 μήνα (ακόμη και εντός μερικών ημερών) μετά την έναρξη της θεραπείας (35% των περιπτώσεων αναφέρθηκε εντός αυτού του χρονικού διαστήματος).

Το συμπέρασμα που εξήχθη ήταν ότι τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης όλων των περιστατικών δυνητικής ηπατοτοξικότητας με φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει από του στόματος χορηγούμενη κετοκοναζόλη επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο σοβαρής ηπατοτοξικότητας σχετιζόμενης με τη χρήση από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης, γεγονός που αποδεικνύεται καλύτερα από τις εκτιμήσεις αιτιολογίας των μοιραίων ή απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων.

Αποτελεσματικότητα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε αναλυτική έκθεση στην οποία εξετάζεται η αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης ανά εγκεκριμένη ένδειξη.

Σε γενικές γραμμές, οι κλινικές μελέτες που υποβλήθηκαν προς επίρρωση της αποτελεσματικότητας της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης ήταν περιορισμένες και δεν είχαν διενεργηθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές. Το συγκεκριμένο ζήτημα δεν έχει διευθετηθεί αφού από το 2001 η κετοκοναζόλη δεν χρησιμοποιείται ως ενεργός συγκριτής για νεότερα φάρμακα.

Οι μελέτες αποτελεσματικότητας της κετοконаζόλης για τις παθήσεις *Malassezia folliculitis*, *Pityriasis versicolor*, *Tinea Capitis* και *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* και *Tinea Manuum*, ήταν ελάχιστες.

Επίσης, δεν υπήρχαν επαρκείς αποδείξεις για τη στήριξη ή την αμφισβήτηση τυχόν οφέλους από οποιονδήποτε αντιμυκητιασικό παράγοντα στη θεραπεία της καντιντίασης, ενώ οι ΚΑΚ παρουσίασαν λίγες μόνο μελέτες για την αποτελεσματικότητα της κετοконаζόλης σε άλλες λοιμώξεις οφειλόμενες σε *Candida spp.*

Δεδομένου του επιπέδου αποτελεσματικότητας και της χαμηλής κατανομής της κετοконаζόλης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η χρήση της σε συστηματικές μυκητιάσεις μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς σε υποβέλτιστη διαχείριση, όπως αυτή μεταφράζεται στις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές.

Ο ΚΑΚ πρότεινε την απόσυρση όλων των ενδείξεων που απαιτούν παρατεταμένη θεραπεία σε υψηλότερες δόσεις, π.χ. τις συστηματικές μυκητιάσεις που απαιτούν τουλάχιστον 6μηνη θεραπεία, λαμβανομένου υπόψη ότι η ηπατοτοξικότητα αναφέρεται συνήθως μετά από εκτενή σωρευτική έκθεση στην κετοконаζόλη. Επίσης, πρότεινε την αναφορά των ενδείξεων για τις παθήσεις *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* και τη χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση μόνο για ασθενείς που είτε ανέπτυξαν δυσανεξία είτε δεν ανταποκρίθηκαν σε εναλλακτική από του στόματος ή/και ενδοφλεβίως χορηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία. Προς απόδειξη της αποτελεσματικότητας της κετοконаζόλης στις εν λόγω ενδείξεις, ο ΚΑΚ παρουσίασε συνολικά 40 περιστατικά, εκ των οποίων τα 19 από κλινικές επισκέψεις δύο ιατρών οι οποίοι τηρούσαν μητρώα ασθενών και τα 21 από επισκόπηση της βιβλιογραφίας. Εκτός από 5 περιστατικά *tinea capitis* (κανένα περιστατικό *Malassezia folliculitis*), όλα τα υπόλοιπα αφορούσαν χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση (n=16). Επιπροσθέτως, τα εν λόγω περιστατικά αντλήθηκαν από παλαιότερες δημοσιεύσεις (της περιόδου 1980 έως 1986), ενώ μπορεί να υπήρξαν αλλαγές στη διαχείριση των ασθενών κατά το χρονικό διάστημα των 25 τουλάχιστον χρόνων που έχει παρέλθει. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ η κετοконаζόλη διατίθεται από το 1982, η φλουконаζόλη και η ιτρακοναζόλη κυκλοφόρησαν αργότερα, κατά τη δεκαετία του 1990.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Το ενδεχόμενο εμφάνισης ηπατοτοξικότητας είναι επίδραση χαρακτηριστική της κατηγορίας των αντιμυκητιασικών αζόλων, πολλές δε μη κλινικές και κλινικές αναφορές το σχετίζουν με τη χρήση της κετοконаζόλης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης όλων των περιστατικών δυνητικής ηπατοτοξικότητας με φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει από του στόματος χορηγούμενη κετοконаζόλη επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο σοβαρής ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με τη χρήση από του στόματος χορηγούμενης κετοконаζόλης, γεγονός που αποδεικνύεται καλύτερα από τις εκτιμήσεις αιτιολογίας των μοιραίων ή απειλητικών για τη ζωή περιστατικών.

Όπως έχει επίσης αποδειχτεί από την ανάλυση, η χρήση της από του στόματος χορηγούμενης κετοконаζόλης συσχετίζεται με τη μεγαλύτερη γενική συχνότητα εμφάνισης οξείας ηπατικής βλάβης ανά 10.000 ασθενείς σε σύγκριση με άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιμυκητιασικά, καθώς και με την ανάπτυξη χρόνιας ηπατίτιδας και κίρρωσης.

Εξακολουθεί να είναι άγνωστος ο μηχανισμός της ηπατικής τοξικότητας της κετοконаζόλης. Δεδομένου ότι δεν υποβλήθηκε πρόσθετη μελέτη, δεν είναι επί του παρόντος δυνατόν να τεκμηριωθεί η υπόθεση ότι η υψηλή αθροιστική δόση κετοконаζόλης συνιστά δυνητικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής ηπατοτοξικότητας.

Γενικά, παρά το γεγονός ότι η ηπατοτοξικότητα είναι επίδραση χαρακτηριστική της κατηγορίας των αζόλων, οι ποσοτικές και ποιοτικές πτυχές της ηπατοτοξικότητας της κετοконаζόλης εγείρουν ιδιαίτερες ανησυχίες.

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της από του στόματος χορηγούμενης κετοконаζόλης για τις παθήσεις δερματοφύτωση (*Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* και *Tinea Manuum*), *Pityriasis Versicolor*, *Malassezia folliculitis*, λοιμώξεις οφειλόμενες σε είδη *Candida*, δερματική καντιντίαση, χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση, οροφαρυγγική καντιντίαση, οισοφαγική καντιντίαση, χρόνια, υποτροπιάζουσα αιδοιοκολπική καντιντίαση, συστηματικές μυκητιάσεις (παρακοκκιδιομύκωση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιομύκωση, βλαστομύκωση), επανεξετάστηκαν από τον ΚΑΚ, ο οποίος συνήγαγε ότι η κετοконаζόλη έχει μεν αποδεκτή εικόνα ασφάλειας όταν χρησιμοποιείται σε χαμηλή δόση για σύντομα χρονικά διαστήματα σε καλοήθεις νόσους, η χρήση της όμως σε υψηλές δόσεις και για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα μπορεί να υποστηριχθεί μόνο για τις περιπτώσεις με καλή αποτελεσματικότητα και εφόσον οι κίνδυνοι ηπατοτοξικότητας αντισταθμίζονται από τη θνησιμότητα και τη σοβαρή νοσηρότητα της ασθένειας.

Για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων, ο ΚΑΚ πρότεινε τη διαγραφή όλων των ενδείξεων που απαιτούν παρατεταμένη θεραπεία με τις υψηλότερες δόσεις, για παράδειγμα συστηματικές μυκητιάσεις που απαιτούν τουλάχιστον 6μηνη θεραπεία, λαμβανομένου υπόψη του γεγονότος ότι η ηπατοτοξικότητα αναφέρεται συνήθως μετά από εκτενή σωρευτική έκθεση στην κετοконаζόλη. Επίσης, πρότεινε την αναφορά των ενδείξεων για τις παθήσεις *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* και τη χρόνια βλεννοδερματική καντιντίαση μόνο για ασθενείς που είτε ανέπτυξαν δυσανεξία είτε δεν ανταποκρίθηκαν σε εναλλακτική από του στόματος ή/και ενδοφλεβίως χορηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία.

Στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ περιλαμβάνεται η συνταγογράφηση του προϊόντος μόνο από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην αντιμετώπιση σπάνιων μυκητιασικών δερματικών νόσων και σπάνιων υποσυνόλων κοινών μυκητιασικών νόσων, τη χρήση του προϊόντος μόνο για σύντομα χρονικά διαστήματα θεραπείας και μόνο για τη θεραπεία από παθογόνα ευαίσθητα στο προϊόν (*Candida*), καθώς και η καλύτερη γνωστοποίηση των κινδύνων.

Η CHMP, αφού εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον KAK, διατύπωσε τη γνώμη ότι οι προτεινόμενες δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν επαρκούν για τη μείωση των κινδύνων σε αποδεκτό επίπεδο, λαμβανομένων υπόψη των ήδη εν ισχύι περιορισμών και προειδοποιήσεων. Επίσης, κρίθηκε ότι κανένας περιορισμός στη χρήση δεν τεκμηριώνεται επαρκώς.

Κατόπιν αιτήματος της CHMP, στις 3 Σεπτεμβρίου 2012 πραγματοποιήθηκε συνεδρίαση της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας για τα αντιμολυσματικά παρασκευάσματα (SAG). Ζητήθηκε από τους εμπειρογνώμονες να εξετάσουν όλους τους περιορισμούς στις ενδείξεις για τις οποίες η σχέση οφέλους/κινδύνου μπορεί να θεωρηθεί ευνοϊκή στο υπάρχον ιατρικό «οπλοστάσιο», ιδιαίτερα δε του περιορισμού της ένδειξης που πρότεινε ο KAK. Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ομόφωνα ότι δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την πρόταση της αναθεωρημένης ένδειξης του KAK.

Η SAG διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της κετοκοναζόλης κατόπιν αποτυχίας άλλων θεραπειών (περιλαμβανομένων των αζόλων) ή μετά την εμφάνιση αντοχής. Μάλιστα, η SAG έκρινε ότι η δράση των νεότερων συστηματικών αντιμυκητιασικών αναμένεται να είναι ανώτερη από τη δράση της κετοκοναζόλης. Επιπροσθέτως, οι εμπειρογνώμονες δεν μπορούν να προβλέψουν εύκολα τη χρησιμότητα της κετοκοναζόλης όταν εντοπίζεται αντοχή σε παράγοντες της κατηγορίας, καθώς η διασταυρούμενη αντοχή είναι συχνή και τα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τη δυνητική ευαισθησία στην κετοκοναζόλη σε περίπτωση αντοχής σε άλλες αζόλες είναι ελλιπή. Επιπλέον, δεν διατίθενται στο εμπόριο δοκιμές ευαισθησίας στην κετοκοναζόλη.

Επιπροσθέτως, η SAG διατύπωσε τη γνώμη ότι η εικόνα φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής της κετοκοναζόλης παρουσιάζει περιορισμούς παρόμοιους με εκείνους άλλων συστηματικών αντιμυκητιασικών θεραπειών (ήτοι περιορισμένη απορρόφηση, κατανομή) και η εικόνα αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων θα μπορούσε να είναι ακόμη χειρότερη.

Όλοι οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι η εικόνα ασφάλειας της κετοκοναζόλης ήταν χειρότερη σε σχέση με τις υπόλοιπες συστηματικές αντιμυκητιασικές θεραπείες και ότι δεν αποδεικνύεται ότι η θεραπεία με κετοκοναζόλη συνιστά εναλλακτική όταν παρουσιάζεται δυσανεξία σε άλλες αζόλες. Τέλος, η SAG αναγνώρισε ότι η κετοκοναζόλη μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί ως έσχατη επιλογή θεραπείας σε ορισμένες πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Ωστόσο, οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ομόφωνα ότι οι περιπτώσεις αυτές δεν είναι δημοσιευμένες και ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα επιστημονικά αποδεικτικά στοιχεία που να τεκμηριώνουν τον εν λόγω ισχυρισμό. Επιπροσθέτως, η χρήση κετοκοναζόλης στις περιπτώσεις αυτές πιθανόν να απαιτεί μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη θεραπεία, γεγονός που εγείρει ανησυχίες στη SAG δεδομένης της εικόνας ηπατοτοξικότητας της ουσίας.

Παρά το γεγονός ότι αναγνωρίστηκαν οι προσπάθειες της εταιρίας να τεκμηριώσει τη χρήση της κετοκοναζόλης στη θεραπεία επί κρίσεως με άλλες αζόλες σε επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις, τα περιστατικά ήταν περιορισμένα και δεν επιβεβαιώνουν επαρκώς το όφελος του φαρμάκου στη θεραπεία επί κρίσεως όπως ισχυρίζεται η εταιρεία.

Επιπροσθέτως, οι αιτούμενες ενδείξεις αφορούν επιφανειακές μυκητιασικές λοιμώξεις που επηρεάζουν βασικά το δέρμα (καθώς και τους βλεννογόνους υμένες στην περίπτωση της χρόνιας βλεννοδερματικής καντιντίασης) και, ενώ η κοινωνική βαρύτητα/δυσκολία τέτοιου είδους λοιμώξεων δεν αμφισβητείται, το γεγονός ότι πρόκειται κατά κύριο λόγο για καλοήθειες λοιμώξεις αντισταθμίζει το επίπεδο ηπατοτοξικότητας του φαρμάκου.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ανωτέρω, η CHMP δεν μπόρεσε να προσδιορίσει κάποια κατάσταση η οποία να δικαιολογεί την έκθεση ενός ασθενή στο επίπεδο ηπατοτοξικότητας της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης.

Γενικό πόρισμα

Η επιτροπή δεν μπόρεσε να προσδιορίσει μυκητιασική λοίμωξη στην οποία το επίπεδο ηπατοτοξικότητας του φαρμάκου μπορεί να αντισταθμιστεί από επαρκώς τεκμηριωμένο όφελος και, ως εκ τούτου, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης στη θεραπεία όλων των αντιμυκητιασικών ενδείξεων που αναφέρονται ανωτέρω δεν υπερτερούν των κινδύνων.

Βάσει των εν λόγω πορισμάτων, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα προϊόντα που περιέχουν κετοκοναζόλη για από του στόματος χρήση.

Οι αποκλίνουσες θέσεις παρουσιάζονται στο προσάρτημα ΙΙΙ.

Λόγοι αναστολής των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα προϊόντα που περιέχουν κετοκοναζόλη για από του στόματος χρήση.
- Η επιτροπή επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κετοκοναζόλη για από του στόματος χρήση, ιδιαίτερα δε σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, τα οποία υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ τόσο γραπτώς όσο και κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα από προκλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, αυθόρμητες αναφορές περιστατικών από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, από φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι η χρήση προϊόντων που περιέχουν από του στόματος χορηγούμενη κετοκοναζόλη σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο σοβαρής ηπατοτοξικότητας, γεγονός που αποδεικνύεται καλύτερα από τις εκτιμήσεις αιτιολογίας των μοιραίων ή απειλητικών για τη ζωή περιστατικών.
- Η επιτροπή δεν μπόρεσε να προσδιορίσει μυκητιασική λοίμωξη για την οποία το επίπεδο ηπατοτοξικότητας του φαρμάκου θα μπορούσε να αντισταθμίζεται από επαρκώς τεκμηριωμένο όφελος. Η επιτροπή σημείωσε ότι επί του παρόντος υπάρχουν εναλλακτικές αγωγές για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Η επιτροπή δεν μπόρεσε να προσδιορίσει περαιτέρω επαρκή μέτρα για τον περιορισμό του κινδύνου της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης ως αντιμυκητιασικής θεραπείας σε αποδεκτό επίπεδο.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν κετοκοναζόλη για χρήση από το στόμα δεν είναι ευνοϊκή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο παράστημα Ι.

Οι όροι για την άρση της αναστολής της(των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας ορίζονται στο παράρτημα ΙΙΙ.