

II. melléklet

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésére vonatkozó tudományos következtetések és indoklások

Tudományos következtetések

A szájon át alkalmazandó, ketokonazol tartalmazó gyógyszerkészítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A ketokonazol először 1980 decemberében regisztrálták tablettá és belsőleges szuszpenzió formájában. Ezt a készítményt lokális alkalmazású formáinak (például krém/kenőcs/sampon) regisztrálása követte. Ez a felülvizsgálat nem tárgyalja a helyi alkalmazású formákat.

Európában a ketokonazol orális formáit jelenleg 20 tagállamban, valamint Izlandon és Norvégiában hagyták jóvá. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kereskedelmi okokból több tagállamban is visszavonta a forgalomba hozatali engedélyt, és az EGT területén már csak a 200 mg-os tablettá kapható. A ketokonazol 20 mg/ml belsőleges szuszpenzió és a ketoconazole 100 mg tablettá már nem engedélyezett egyetlen EGT tagállamban sem.

Az EU-n belül a ketokonazol tartalmazó készítmények jóváhagyott indikációi eltérnek a tagállamok között. Az eredeti készítmény vállalati alap-adatlapja (Company Core Data Sheet, CCDS) aktuális változatában szereplő terápiás indikációk a következők:

A dermatofiták és/vagy élesztőgombák által okozott bőr-, haj-, illetve nyálkahártya-fertőzések, amelyek a lézió helye vagy kiterjedése miatt nem kezelhetők lokálisan, vagy a bőr mély fertőzése.

- *Dermatofitózis*
- *Pitiriazis verzikolor*
- *Szörtüszőgyulladás (Malassezia folliculitis)*
- *Bőr candidiázis*
- *Krónikus mucocutan candidiázis*
- *Oropharyngeális és oesophageális candidiázis*
- *Krónikus, rekurrens hüvelyi candidiázis*

Szisztémás gombás fertőzések.

A ketokonazol nem hatol be megfelelően a központi idegrendszerbe. Ezért a ketokonazol nem alkalmas a gombás meningitis kezelésére.

- *Paracoccidiodomikózis*
- *Hisztoplazmózis*
- *Coccidiodomikózis*
- *Blasztomikózis*

A felnőtteknél javasolt adagolás javarészt megegyezik a különböző tagállamokban; ez napi 200 mg, ami 400 mg-ra növelhető azokban az esetekben, amelyekben nincs megfelelő reakció. A gyermekeknél javasolt adagolás szintén nagyrészt következetes; ez napi 100 mg a 15-30 kg-os gyermekek esetében, illetve a felnőttekéhez hasonló dózis a 30 kg feletti gyermekek esetében.

A kezelés időtartama 5 egymást követő nap (hüvelyi candidiázis) és maximum 6 hónap (szisztémás gombás fertőzések, így például paracoccidiodomikózis és hisztoplazmózis esetén) között mozog.

2011-ben a francia nemzeti illetékes hatóság által végzett felülvizsgálat megállapította, hogy a spontán jelentések és a szakirodalmi adatok szerint az orális ketokonazol a májtoxicitás magas szintjével jár együtt. Úgy tűnik, a kockázat magasabb a többi gombaellenes szerekekkel megfigyelténél.

1985 és 2010 között a francia regionális farmakovigilancia központok hálózatának körülbelül száz májbetegséget jelentettek az orális ketokonazollal kapcsolatban, beleértve a következőket: hepatitisz k.m.n., toxikus hepatitisz, citolitikus hepatitisz, kolesztatikus hepatitisz, májelégtelenség.

Ezenkívül a szakirodalom áttekintése során több mint 100 olyan közleményt sikerült azonosítani, amelyek a ketokonazollal összefüggő májtoxicitással foglalkoznak. Az akut léziók jellemzői közé főként a citolízis tartozott; ezek a jellemzők súlyos kimenetekhez vezethetnek, ideértve a májátültetést is. Néhány esetben pozitív újramezelésről is beszámoltak. A szakirodalom alapján megállapítható, hogy az akut léziók előfordulási gyakorisága változó, és 1/2000 kezelt beteg és 12% között mozgott.

Ezenkívül a szakirodalom áttekintése alapján úgy tűnik, a ketokonazol az egyetlen olyan gombaellenes szer, amely krónikus hepatitisz és májcirrrosis kialakulásával jár együtt.

A fentiek fényében a francia hatóság 2011 júniusában megállapította, hogy az orális ketokonazol előny-kockázati profilja negatív, ezért Franciaországban felfüggesztette a forgalomba hozatali engedélyét, és tájékoztatta a szakembereket és a nyilvánosságot az általa levont következtetésekről. Ezzel párhuzamosan 2011. július 1-jén Franciaország beterveztést nyújtott be a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében. A CHMP véleményét kérték annak tekintetében, hogy az orális alkalmazásra szánt, ketokonazol tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyének fenntartása, módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása szükséges-e.

Biztonságosság

A ketokonazol általános biztonságosságának értékelésében a preklinikai vizsgálatokból, klinikai vizsgálatokból, a forgalomba hozatalt követő spontán esetjelentésekből, a farmakoepidemiológiai vizsgálatokból és a közzétett szakirodalomból származó adatokat vették figyelembe. Különös figyelmet kapott a májtoxicitás problémája.

A nem klinikai toxicitási vizsgálatok eredményei szerint a máj és az endokrin rendszer képezik az elsődleges célszerveket. A forgalomba hozatali engedély jogosultja részletesen tárgyalta a májtoxicitás mechanizmusát, amelyet az 1986 és 2007 között a szakirodalomban jelzett adatok nagymértékben alátámasztottak. A toxicitás magyarázatára számos lehetséges mechanizmust sikerült azonosítani, de továbbra is léteznek tisztázatlan pontok.

Az orális ketokonazol klinikai biztonságosságát 92, vállalatok által támogatott, 4735 beteggel végzett klinikai vizsgálatban értékelték, amelyekben ketokonazol tablettákat (vagy szuszpenziót) alkalmaztak különböző gombás fertőzések kezelésére betegeknél és egészséges önkénteseknél. A vizsgálatok alapján a becsült kockázat az alkalmazási előírásban oly széles körben használt gyakorisági kategóriák szerint „gyakori” volt ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) az abnormális májfunkció eredmények esetében, illetve „ritka” ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$) a hepatitisz és/vagy sárgaság esetében.

Egy 2011. július 15-én a MedDRA (14.0) szerinti „Preferált megnevezések” (amelyeket a Standardizált MedDRA keresések (Standardised MedDRA Queries, SMQ) - Májbetegségek (tág kategóriák) is felsorol) alapján kódolt mellékhatásokon végzett kumulált keresésben 1512 esetet azonosítottak, amelyekből 1505 eset a gyógyszerrel összefüggő májbetegségek SMQ alcsoportba tartozott (átfogó keresés, amelybe nem tartoztak bele a nem gyógyszerrel, hanem például veleszületett betegségekkel, fertőzéssel, alkohollal és terhességgel összefüggő események).

Az 1505 esetből 880-at (58%) orvosilag súlyosnak tekintettek, amelyek közül 18 életveszélyes esetben nem sikerült zavaró tényezőket azonosítani, és ezért ezek alátámasztják azt, hogy a kiváltó ok a ketokonazol volt. 2006 után (vagyis miután a frissített vállalati alap-adatlapot közzétették, amely már

tartalmazta a jelentős májtoxicitással kapcsolatos módosításokat) hét halálos kimenetelű/életveszélyes esetről számoltak be.

Az orális ketokonazollal történő kezelés esetén a szimptomatikus májreakciók előfordulási gyakoriságát több epidemiológiai vizsgálat is 1/10 000 és 1/15 000 beteg közé teszi.

A szakirodalom áttekintése és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által rendelkezésre bocsátott, a forgalomba hozatalt követően gyűjtött adatok arra utalnak, hogy

- a ketokonazol esetében a napi 200 mg-os (közepes) dózissal, vagyis a javasolt napi dózissal jeleztek májtoxicitást;
- az orális ketokonazollal együtt járó májtoxicitás gyakorisága és súlyossága magasabb, mint a felszíni, szubkután és szisztémás gombás fertőzések kezelésében alkalmazott egyéb gombaellenes szerekkel jelzett toxicitása, és a 10 000 betegenkénti legmagasabb összesített gyakorisági ráta az akut májkárosodás esetén jelentkezett a többi orális gombaellenes szerek esetében, illetve alkalmazása összefüggött a krónikus hepatitisz és májcirrhosis kialakulásával (Chien és *mtsai*, 1997; Garcia és *mtsai*, 1999);
- a ketokonazollal összefüggő májtoxicitás kialakulása általában a kezelés megkezdésétől számított 1-6 hónapon belül fordul elő (az esetek 55%-ában - azokat az eseteket figyelembe véve, amelyekben dokumentálták a kialakulás időpontját), de megtörtént, hogy a toxicitást a kezelés megkezdésétől számított 1 hónapon (akár néhány napon) jelezték (az esetek 35%-ában - azokat az eseteket figyelembe véve, amelyekben dokumentálták a kialakulás időpontját);

Megállapítást nyert, hogy az orális ketokonazol tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazásával jelzett lehetséges májtoxicitás esetek jelenlegi elemzésének eredményei megerősítik az orális ketokonazol alkalmazásával összefüggő súlyos májtoxicitás kockázatát, amit a legjobban a halálos kimenetelű/életveszélyes májtoxicitás esetek ok-okozati értékelése bizonyít.

Hatékonyság

A forgalomba hozatali engedély jogosultja részletes jelentést nyújtott be, amelyben az orális ketokonazol hatékonyságát tárgyalja a jóváhagyott indikációkban.

Az orális ketokonazol hatékonyságát alátámasztó klinikai vizsgálatok általában igen korlátozottak, és nem felelnek meg a jelenlegi iránymutatásoknak. Ez a probléma nem mérséklődött, mivel a ketokonazol 2001 óta nem használták aktív összehasonlító készítményként az újabb gyógyszerkészítmények vizsgálatában.

A ketokonazolnak a szőrtüszőgyulladás, pitiriazis verzikolor, hajás fejbőr gombás fertőzése (*tinea capitis*), a szakáll felszínes gombás fertőzése (*tinea barbae*), a test felszínes gombás fertőzése (*tinea corporis*), a lágyékhajlat és nemi szervek környékének gombás fertőzése (*tinea cruris*), lábgomba (*tinea pedis*), a kéz gombás fertőzése (*tinea manuum*) kezelésében kifejtett hatékonyságával csak kevés vizsgálat foglalkozik.

Szintén nincs elegendő bizonyíték a candidiázis kezelésében alkalmazott gombaellenes szerek előnyeinek megerősítéséhez vagy megcáfolásához, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai csupán kevés olyan vizsgálatot nyújtottak be, amelyek a ketokonazol hatékonyságát egyéb *Candida* spp. fertőzés kezelésében értékelték.

Hatékonyságát és a központi idegrendszerben való nem megfelelő eloszlását figyelembe véve, a ketokonazol szisztémás mikózisok kezelésében való alkalmazása az optimálistól elmaradó kezelésnek teheti ki a beteget, amit a terápiás iránymutatások is tükröznek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azon javallatok visszavonását javasolta, amelyek nagyobb dózissal, hosszabb ideig történő kezelést tesznek szükségessé, például a legalább 6 hónapos kezelést igénylő szisztémás mikózisok, figyelembe véve azt a tényt, hogy májtoxicitásról általában tartós, kumulált ketokonazol expozíciót követően számoltak be; javasolta továbbá a javallatoknak a szőrtüszőgyulladásra, a hajas fejbőr gombás fertőzésére és a krónikus mucocutan candidiázisra való korlátozását azoknál a betegeknél, akiknél intolerancia alakult ki vagy nem reagáltak az alternatív orális és/vagy i.v. gombaellenes kezelésre. A ketokonazolnak az említett indikációkban kifejtett hatékonyságának igazolása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja összesen 40 esetről számolt be; 19 eset két orvos klinikai vizitjeire alapult, akik nyilvántartást vezettek ezekről a betegekről, míg 21 eset a szakirodalom áttekintésére alapult. 5 kivétellel minden tinea capitis eset (szőrtüszőgyulladásról nem számoltak be) krónikus mucocutan candidiázisnak felelt meg (n=16). Ezenkívül ezek az esetek a régebbi (1980-1986) közleményekből származtak, jóllehet 25 év alatt változásoknak kellett bekövetkezniük a betegek kezelésében. Szükséges megjegyezni, hogy bár a ketokonazol már 1982-től rendelkezésre állt, a 90-es években megjelent a flukonazol és az itrakonazol is.

Előny-kockázat profil

A májtoxicitás lehetősége az azol gombaellenes szerek gyógyszercsoport-hatása, amelyről már régóta, számos klinikai és nem klinikai közleményben beszámoltak a ketokonazzal kapcsolatban.

Az orális ketokonazol tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazásával jelzett lehetséges májtoxicitás esetek jelenlegi elemzésének eredményei megerősítik az orális ketokonazol alkalmazásával összefüggő súlyos májtoxocitás kockázatát, amit a legjobban a halálos kimenetelű/életveszélyes májtoxocitás esetek ok-okozati értékelése bizonyít.

Az elemzés azt is kimutatta, hogy az orális ketokonazol alkalmazása az egyéb orális gombaellenes szerrel kezelték körében az akut májkárosodás 10 000 betegre számolt legmagasabb összesített előfordulási gyakoriságával, illetve a krónikus hepatitisz és májcirrhosis kialakulásával járt együtt.

A ketokonazol májtoxocitás okozó mechanizmusa továbbra is tisztázatlan. Mivel nem nyújtottak be további vizsgálatokat, egyelőre nem sikerült alátámasztani azt a hipotézist, miszerint a ketokonazol magas kumulált dózisa a súlyos májtoxocitás kialakulásának lehetséges kockázati tényezőjét képezik.

Bár a májtoxocitás az azolok egyik gyógyszercsoport-hatása, az azzal kapcsolatos mennyiségi és minőségi vonatkozások általában különösen aggasztóak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja áttekintette az orális ketokonazolnak a dermatofitózis (tinea capitis, tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea manuum), a pitiriazis, Verzikolor, szőrtüszőgyulladás, a Candida fajok okozta fertőzések, bőr candidiázis, krónikus mucocutan candidiázis, oropharyngeális candidiázis, oesophageális candidiázis, krónikus rekurrens vulvovaginális candidiázis, szisztémás mikózisok (paracoccidiodomikózis, hisztoplazmózis, coccidiodomikózis, blasztomikózis) kezelésében történő alkalmazásának előnyeit és kockázatait, és arra a következtetésre jutott, hogy a ketokonazol elfogadható biztonsági profillal rendelkezik, ha alacsony dózisban és rövid ideig alkalmazzák jóindulatú betegségek kezelésében, de nagy dózisban és hosszabb ideig történő alkalmazása csak azokban az esetekben indokolt, amelyekben a kezelés megfelelő hatékonyságot mutat, illetve a májtoxocitás kockázatát felülmúlja a betegség mortalitása és súlyos morbiditása.

A kockázatok minimalizálása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja azon javallatok kiiktatását javasolta, amelyek a nagyobb dózissal, hosszabb ideig történő kezelést tesznek szükségessé, például a legalább 6 hónapos kezelést igénylő szisztémás mikózisok, figyelembe véve azt a tényt, hogy májtoxocitásról általában tartós, kumulált ketokonazol expozíciót követően számoltak be;

javasolta továbbá a javallatoknak a szőrtüszőgyulladásra, a hajas fejbőr gombás fertőzésére és a krónikus mucocutan candidiázisra való korlátozását azoknál a betegeknél, akiknél intolerancia alakult ki vagy nem reagáltak az alternatív orális és/vagy i.v. gombaellenes kezelésre.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések közé tartoztak a következők: a bőr ritka gombás betegségeinek és a gyakori gombás betegségek ritka alcsoportjainak kezelésében jártas orvosok általi felírásra való korlátozás, az alkalmazás rövid időre való korlátozása, a kizárólag (Candida) a fertőzésgyanús kórokozók kezelésére való korlátozás, illetve a kockázatok fokozottabb kommunikációja.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok mérlegelését követően a CHMP azon a véleményen volt, hogy a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem alkalmasak a kockázat elfogadható szintre történő csökkentésére figyelembe véve a már hatályos korlátozásokat és figyelmeztetéseket. A bizottság szerint továbbá a korlátozott alkalmazás nem igazolható megfelelő módon.

A CHMP felkérésére 2012. szeptember 3-án sor került egy fertőzésmegelőző tudományos tanácsadó csoport ülésére. A szakértőket arra kérték, hogy tárgyalják meg a korlátozott indikációkat, és különösen a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt korlátozott javallatokat azokban az esetekben, amelyekben az előny-kockázat profil pozitívnak tekinthető a jelenlegi eszköztárt is szem előtt tartva. A szakértők egyhangúlag egyetértettek abban, hogy nem léteznek tudományos bizonyítékok a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt módosított indikációk alátámasztására.

A csoport véleménye szerint nem léteznek adatok a ketokonazol hatékonyságának alátámasztására azokban az esetekben, amelyekben egyéb kezelések (ideértve más azokat is) kudarcot vallottak, vagy rezisztenciát tártak fel. A csoport úgy vélte, hogy az újabb szisztémás gombaellenes szerek hatása várhatóan jobb lesz, mint a ketokonazolé. Ezenkívül a szakértők nem fogadták el könnyen, hogy a ketokonazol hasznosnak bizonyulhat azokban az esetekben, amelyekben a gyógyszercsoport tagjaival szembeni rezisztenciát tártak fel, mivel a keresztrezisztencia gyakori jelenség, és nem léteznek a ketokonazollal szembeni potenciális érzékenységre utaló bizonyítékok a más azollal szembeni rezisztencia előfordulása esetén. Mi több, a kereskedelembe nem kaphatók a ketokonazollal szembeni érzékenység igazolására szolgáló tesztek.

A csoport továbbá azon a véleményen volt, hogy a ketokonazol farmakokinetikai/farmakodinámiai profilja ugyanolyan korlátozott, mint más szisztémás gombaellenes kezelések esetében (pl. korlátozott felszívódás, eloszlás), míg a gyógyszerkölcsonhatás-profilja még ennél is rosszabb lehet.

A szakértők mind egyetértettek abban, hogy a ketokonazol biztonsági profilja rosszabb volt, mint más szisztémás gombaellenes kezeléseké, és nem léteznek olyan bizonyítékok, amelyek alátámasztanák, hogy alternatív lehetőséget jelenthet egyéb azokkal szembeni intolerancia esetén. Végül a csoport megállapította, hogy végső esetben a ketokonazol mégis alkalmazható néhány nagyon ritka esetben. A szakértők azonban egyhangúlag egyetértettek abban, hogy ezek az esetek csupán anekdotikus érdekességűek, és nem léteznek tudományos bizonyítékok, amelyek ezt alátámasztanák. Ezenkívül ezekben az esetekben a ketokonazol valószínűleg hosszabb ideig vagy ismételtel kellene alkalmazni, amit a csoport problémásnak tart figyelembe véve a készítmény májtoxicitását.

Jóllehet a vállalat törekedett arra, hogy alátámassza a ketokonazolnak a felszínes gombás fertőzések esetén mentő kezelésként való alkalmazását (egyéb azok helyett), az esetek száma igen korlátozott volt, és nem igazolták a készítmény mentő kezelésként való alkalmazásának előnyeit, ahogy azt a vállalat állította.

Ezen túlmenően a javasolt indikációk a felszínes gombás fertőzésekre vonatkoztak, amelyek főként a bőr érintettségét jelentik (és a nyálkahártya a CMC esetében). Bár az ezekkel a fertőzésekkel együtt

járó szociális teher/kellemetlenség tagadhatatlan, az a tény, hogy ezek többségükben jóindulatúak, önmagában ellensúlyozza a gyógyszerkészítmény májtoxicitását.

A fentieket figyelembe véve a CHMP nem talált olyan esetet, amelyben indokolt lenne a beteget kitenni az orális ketokonazollal együtt járó májtoxicitás veszélyének.

Általános következtetés

A bizottság nem tudott olyan gombás fertőzést azonosítani, amelyben a megfelelően igazolt előnyök ellensúlyoznák a készítmény májtoxicitását, ezért arra a következtetésre jutott, hogy az orális ketokonazolnak a fentiekben felsorolt gombaellenes indikációk kezelésében tapasztalt előnyei nem haladják meg a kockázatokat.

A fenti következtetések alapján a bizottság az összes ketokonazol tartalmazó orális gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta.

Az eltérő álláspontokat a III. függelék tartalmazza.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében a ketokonazol tartalmazó, orális gyógyszerkészítményekre vonatkozóan indított eljárást;
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a ketokonazol tartalmazó orális gyógyszerkészítmények hatékonyságára és biztonságára vonatkozóan írásban és szóban rendelkezésre bocsátott adatokat, és elsősorban a májtoxicitás kockázatával kapcsolatos adatokat;
- A bizottság úgy vélte, hogy a preklinikai vizsgálatokból, klinikai vizsgálatokból, a forgalomba hozatalt követő spontán esetjelentésekből, a farmakoepidemiológiai vizsgálatokból és a közzétett szakirodalomból származó adatok megerősítik az orális ketokonazol alkalmazásával összefüggő súlyos májtoxicitás kockázatát, amit a legjobban a halálos kimenetelű/életveszélyes májtoxicitás esetek ok-okozati értékelése bizonyít;
- A bizottság nem tudott olyan gombás fertőzést azonosítani, amelyben a megfelelően igazolt előnyök ellensúlyoznák a készítmény májtoxicitását; a bizottság megállapította, hogy már léteznek alternatív lehetőségek a gombás fertőzések kezelésére;
- A bizottság nem tudott azonosítani olyan további megfelelő intézkedéseket, amelyekkel a gombaellenes kezelésként alkalmazott, orális ketokonazol kockázatai elfogadható szintre csökkenthetők.

Ezért a bizottság megállapította, hogy a gombás fertőzések kezelésében alkalmazott, ketokonazol tartalmazó orális gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja nem kedvező.

Következésképpen a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a CHMP az I. mellékletben szereplő összes gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolja.

A forgalomba hozatali engedély(ek)re vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételeit a III. melléklet tartalmazza.