

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich ketokonazol na perorálne použitie (pozri prílohu I)

Ketokonazol bol registrovaný najprv ako tablety a perorálna suspenzia v decembri roku 1980. Potom nasledovala registrácia lokálnych liekových foriem, ako je krém/masť/šampón. Lokálne formy nie sú predmetom tohto preskúmania.

V Európe sú perorálne zmesi ketokonazolu v súčasnosti povolené v 20 členských štátoch a aj na Islande a v Nórsku. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh stiahol povolenia na uvedenie na trh v niekoľkých členských štátoch z komerčných dôvodov a v EHP je dostupná len 200 mg tableta. V žiadnom členskom štáte EHP už nie je povolený ketokonazol 20 mg/ml perorálna suspenzia a ketokonazol 100 mg tableta.

Schválené indikácie pre lieky obsahujúce ketokonazol v EÚ sa líšia v závislosti od členského štátu. Terapeutické indikácie uvedené v aktuálnej verzii základnej tabuľky spoločnosti s údajmi pre pôvodný liek sú takéto:

Infekcie kože, vlasov a slizníc vyvolané dermatofytmi a/alebo kvasinkami, ktoré nemôžu byť liečené lokálne pre lokalizáciu alebo rozsah lézie alebo pre hĺbkovú infekciu kože.

- *Dermatofytóza,*
- *pityriáza versicolor,*
- *malassezia folliculitis,*
- *kožná kandidóza,*
- *chronická mukokutánna kandidóza,*
- *orofaryngeálna a ezofageálna kandidóza,*
- *chronická, rekurentná vaginálna kandidóza.*

Systémové hubové infekcie.

Ketokonazol nepreniká dobre do centrálnej nervovej sústavy. Hubová meningitída sa preto nemá liečiť perorálnym ketokonazolom.

- *Parakokcidioidomykóza,*
- *histoplazmóza,*
- *kokcidioidomykóza,*
- *blastomykóza.*

Odporúčania týkajúce sa dávkovania pre dospelých sa v členských štátoch väčšinou zhodujú. Dávka 200 mg denne sa môže zvýšiť na 400 mg v prípadoch nedostatočnej odpovede. Odporúčania týkajúce sa dávkovania pre deti sa tiež väčšinou zhodujú. Denná dávka 100 mg sa odporúča pre deti s hmotnosťou 15-30 kg a pre deti s hmotnosťou vyššou ako 30 kg sa odporúča rovnaká dávka ako pre dospelých.

Liečba trvá od 5 dní idúcich po sebe (vaginálna kandidóza) až do 6 mesiacov pre systémové plesňové infekcie, ako je parakokcidioidomykóza a histoplazmóza.

Príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku uskutočnil v roku 2011 prieskum, pričom sa dospelo k záveru, že zo spontánnych hlásení a údajov z literatúry vyplýva, že perorálny ketokonazol je spojený s vysokou hladinou pečenej toxicity. Zdá sa, že hladina tohto rizika je vyššia ako sa pozorovalo v prípade iných protiplesňových liekov.

Od roku 1985 do roku 2010 bolo sieti francúzskych regionálnych centier dohľadu nad liekmi nahlásených asi sto prípadov porúch pečene pri použití perorálneho ketokonazolu vrátane hepatitídy NOS, toxickej hepatitídy, cytolytickej hepatitídy, cholestatickej hepatitídy a zlyhávania pečene.

Okrem toho, na základe prieskumu literatúry sa identifikovalo viac ako 100 publikácií týkajúcich sa hepatotoxicity ketokonazolu. Charakteristika akútnych poškodení zahŕňala najmä cytolýzu, ktorá môže viesť k závažným následkom vrátane transplantácie pečene. V niektorých prípadoch sa pozorovala pozitívna indukcia. V literatúre je výskyt akútnych poškodení rôznych, v rozsahu od 1/2000 pacientov vystavených 12 %.

Na základe prieskumu literatúry sa tiež zdá, že ketokonazol je jediný protiplesňový liek spojený so vznikom chronickej hepatitídy a cirhózy.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti francúzska agentúra v júni 2011 usúdila, že pomer prínosu a rizika pre perorálny ketokonazol je negatívny, pozastavila vo Francúzsku existujúce povolenia na uvedenie na trh a informovala zdravotníckych pracovníkov a verejnosť o svojich záveroch. Dňa 1. júla 2011 Francúzsko iniciovalo aj postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vydal stanovisko k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ketokonazol na perorálne použitie a súvisiace názvy majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Bezpečnosť

Na posúdenie celkovej bezpečnosti ketokonazolu sa hodnotili príslušné informácie z predklinických štúdií, klinických skúšaní, spontánnych prípadových hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, farmakoepidemiologické štúdie a publikovaná literatúra. Mimoriadna pozornosť sa venovala otázke hepatotoxicity.

Z výsledkov neklinických štúdií toxicity vyplýva, že primárne cieľové orgány sú pečeň a endokrinný systém. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh obsérne diskutoval o mechanizme hepatotoxicity, ktorý podporujú údaje z literatúry od roku 1986 do roku 2007. Zistilo sa niekoľko potenciálnych mechanizmov tejto toxicity, ale nejasnosti stále pretrvávajú.

Klinická bezpečnosť perorálneho ketokonazolu sa hodnotila v prípade 4735 jedincov v 92 klinických, spoločnosťou sponzorovaných, skúšaníach tabliet (alebo suspenzie) ketokonazolu podávaných buď na liečbu rôznych plesňových infekcií pacientom alebo zdravým dobrovoľníkom. Na základe tejto analýzy bolo riziko bodového odhadu podľa bežne používaných kategórií frekvencie v súhrne charakteristických vlastností lieku „časté“ ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) pre akýkoľvek abnormálny výsledok testu funkcie pečene a „zriedkavé“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) pre hepatitídu a/alebo žltáčku.

Na základe kumulatívneho prieskumu nežiaducich udalostí kódovaných podľa preferovaných výrazov databázy MedDRA (verzia 14.0), uvedených v štandardizovaných dopytoch MedDRA (SMQ) ako poruchy pečene (široký pojem), bolo do 15. júla 2011 identifikovaných 1 512 prípadov, pričom 1 505 prípadov bolo súčasťou porúch pečene spojených s liečbou v podskupine SMQ (podrobné vyhľadávanie okrem udalostí, ktoré neboli spojené s liečbou, ako sú kongenitálne udalosti, infekcie a udalosti spojené s konzumáciou alkoholu a graviditou).

Z 1 505 prípadov bolo 880 prípadov (58 %) posúdených ako závažné, z čoho 18 prípadov ohrozujúcich život nepredstavovalo žiadne prekrývajúce faktory, čo podporuje príčinnú úlohu ketokonazolu. Sedem hlásených smrteľných/život ohrozujúcich prípadov sa vyskytlo po roku 2006, t. j. po aktualizácii základnej tabuľky spoločnosti s údajmi, ktorá obsahovala zásadné zmeny týkajúce sa hepatotoxicity.

Odhad výskytu symptomatických pečňových reakcií v podmienkach liečby perorálnym ketokonazolom v niekoľkých epidemiologických štúdiách bol 1/10 000 až 1/15 000 pacientov.

Z prieskumu literatúry a na základe údajov z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, vyplýva, že

- hepatotoxicita spojená s ketokonazolom bola hlásené pri použití dennej dávky 200 mg (medián), čo je odporúčaná denná dávka,
- výskyt a závažnosť hepatotoxicity spojenej s používaním perorálneho ketokonazolu sú vyššie ako pri použití iných protiplesňových liekov pri liečbe povrchových, podkožných a systémových plesňových infekcií s najvyšším hrubým výskytom akútneho poškodenia pečene na 10 000 pacientov v porovnaní s ďalšími perorálnymi protiplesňovými liekmi a pri použití lieku spojenom so vznikom chronickej hepatitídy a cirhózy (Chien a kol., 1997; Garcia a kol., 1999),
- nástup hepatotoxicity pri použití ketokonazolu sa zvyčajne pozoruje 1 až 6 mesiacov po začatí liečby (55 % prípadov, keď bol dokumentovaný čas do nástupu hepatotoxicity), ale nástup bol hlásený aj skôr ako 1 mesiac (vrátane niekoľkých dní) po začatí liečby (35 % prípadov, keď bol dokumentovaný čas do nástupu hepatotoxicity).

Dospelo sa k záveru, že výsledky aktuálnej analýzy všetkých prípadov potenciálnej hepatotoxicity pri použití perorálnych liekov obsahujúcich ketokonazol potvrdzujú riziko závažnej hepatotoxicity spojenej s používaním perorálneho ketokonazolu, čo najlepšie dokazuje posúdenie kauzality smrteľných/život ohrozujúcich prípadov hepatotoxicity.

Účinnosť

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil podrobnú správu o výskume účinnosti perorálneho ketokonazolu v schválenej indikácii.

Klinické štúdie predložené na podporu účinnosti perorálneho ketokonazolu boli obmedzené a nevedli sa v súlade s aktuálnymi usmerneniami. Tento problém sa nezmenšil, keďže ketokonazol sa nepoužíva ako aktívny porovnávací liek pre novšie lieky od roku 2001.

Uskutočnilo sa len málo štúdií skúmajúcich účinnosť ketokonazolu pri chorobách malassezia folliculitis, pityriáza versicolor, tinea capitis a tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis a tinea manuum.

Dôkazy podporujúce alebo vyvracajúce prínos akéhokoľvek protiplesňového lieku pri liečbe kandidózy sú tiež nedostatočné a štúdie účinnosti ketokonazolu pri iných infekciách zapríčinených druhom kandida, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sú obmedzené.

Vzhľadom na úroveň účinnosti a slabú distribúciu lieku v centrálnej nervovej sústave by použitie ketokonazolu pri systémových mykózach mohlo vystaviť pacientov suboptimálnej liečbe, čo sa premieta do usmernení k liečbe.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol stiahnuť všetky indikácie, ktoré vyžadujú dlhodobú liečbu vyššími dávkami, ako sú systémové mykózy vyžadujúce liečbu najmenej 6 mesiacov vzhľadom na to, že hepatotoxicita bola zvyčajne hlásená po rozsiahlej kumulatívnej expozícii ketokonazolu, a obmedziť indikácie na ochorenia malassezia folliculitis, tinea capitis a chronickú mukokutánnu kandidózu u pacientov, u ktorých sa vyvinula buď neznášanlivosť inej perorálnej a/alebo intravenózne protiplesňovej liečby alebo ktorí na takúto liečbu neodpovedali. Na preukázanie účinnosti ketokonazolu v týchto indikáciách držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil celkovo 40 prípadov, pričom 19 prípadov bolo založených na klinických návštevách dvoch lekárov, ktorí viedli register takýchto

pacientov, a 21 prípadov bolo založených na prieskume literatúry. Všetky prípady okrem 5 prípadov ochorenia tinea capitis (žiadny prípad ochorenia malassezia folliculitis) zodpovedali chronickej mukokutánnej kandidóze (n=16). Okrem toho, tieto prípady boli odvodené zo starých publikácií (od roku 1980 do roku 1986), hoci sa mohli očakávať zmeny v liečbe pacientov starších ako 25 rokov. Je potrebné uviesť, že zatiaľ čo ketokonazol je dostupný od roku 1982, flukonazol a itrakonazol sú dostupné od deväťdesiatych rokov 20. storočia.

Pomer prínosu a rizika

Potenciál pre hepatotoxicitu je typickým účinkom skupiny azolových protiplesňových liekov, ktorý sa dlhodobo uvádza pre ketokonazol v rôznych neklinických a klinických odkazoch.

Výsledky aktuálnej analýzy všetkých prípadov potenciálnej hepatotoxicity pri použití perorálnych liekov obsahujúcich ketokonazol potvrdili riziko závažnej hepatotoxicity sporej s používaním perorálneho ketokonazolu, čo najlepšie dokazuje posúdenie kauzality smrteľných/život ohrozujúcich prípadov hepatotoxicity.

Táto analýza tiež preukázala, že použitie perorálneho ketokonazolu je spojené s najvyšším hrubým výskytom akútneho poškodenia pečene na 10 000 pacientov v porovnaní s inými perorálnymi protiplesňovými liekmi a tiež so vznikom chronickej hepatitídy a cirhózy.

Mechanizmus ketokonazolu spôsobujúci toxicitu pečene stále nie je jasný. Keďže nebola predložená žiadna ďalšia štúdia, v tomto štádiu sa nemohla podporiť hypotéza, že vysoká kumulatívna dávka ketokonazolu je možným rizikovým faktorom pre vznik závažnej hepatotoxicity.

Aj keď je hepatotoxicita typickým účinkom azolov, osobitným problémom sú kvantitatívne a kvalitatívne aspekty hepatotoxicity ketokonazolu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preskúmal prínosy a riziká perorálneho ketokonazolu pri dermatofytóze (tinea capitis, tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis a tinea manuum), pri chorobách pityriáza versicolor, malassezia folliculitis, infekciách zapríčinených druhom kandida, kožnej kandidóze, chronickej mukokutánnej kandidóze, kandidóze orofarynxu, kandidóze ezofágu, chronickej rekurentnej vulvovaginálnej kandidóze, systémových mykózach (parakokcidioidomykóza, histoplazmóza, kokcidioidomykóza, blastomykóza), pričom dospel k záveru, že ketokonazol má prijateľný profil bezpečnosti, keď sa používa v nízkej dávke krátku dobu pri benígnych ochoreniach, ale jeho použitie vo vysokých dávkach dlhú dobu by sa mohlo podporiť iba v prípadoch, keď dobrá účinnosť a riziká hepatotoxicity prevyšujú mortalitu a závažnú morbiditu ochorenia.

Na minimalizáciu rizika držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol stiahnuť všetky indikácie, ktoré vyžadujú dlhodobú liečbu vyššími dávkami, ako sú systémové mykózy vyžadujúce liečbu najmenej 6 mesiacov vzhľadom na to, že hepatotoxicita bola zvyčajne hlásená po rozsiahlej kumulatívnej expozícii ketokonazolu, a obmedziť indikácie na ochorenia malassezia folliculitis, tinea capitis a chronickú mukokutánnu kandidózu v prípade pacientov, u ktorých sa vyvinula buď neznášanlivosť inej perorálnej a/alebo intravenózne protiplesňovej liečby alebo ktorí na takúto liečbu neodpovedali.

K ďalším opatreniam na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, patrilo obmedziť predpisovanie lieku na lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou zriedkavých plesňových kožných ochorení a zriedkavých podskupín bežných plesňových ochorení. K obmedzeniam používania patrí: krátka doba liečby a liečba iba citlivých infekčných patogénov (kandida) a lepšia informovanosť o rizikách.

Výbor CHMP vzal do úvahy údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pričom dospel k názoru, že navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizika nie sú dostatočné na zníženie rizík na prijateľnú úroveň vzhľadom na obmedzenia a upozornenia, ktoré už sú zavedené. Tiež sa usúdilo, že žiadne obmedzujúce použitie nemohlo byť adekvátne odôvodnené.

Na žiadosť výboru CHMP sa uskutočnilo stretnutie vedeckej poradnej skupiny pre liečbu infekcií, ktoré sa konalo 3. septembra 2012. Experti boli požiadaní, aby diskutovali o akejkolvek obmedzenej indikácii, v prípade ktorej sa pomer prínosu a rizika môže považovať za pozitívny v aktuálnom inštrumentáriu, najmä o obmedzenej indikácii, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Experti jednomyselne súhlasili s tým, že nie sú k dispozícii žiadne vedecké dôkazy na podporu návrhu zmenenej indikácie držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Vedecká poradná skupina dospela k názoru, že nie sú k dispozícii žiadne údaje na podporu účinnosti ketokonazolu, keď iná liečba (vrátane ďalších azolov) bola neúspešná alebo sa zistila rezistencia. Vedecká poradná skupina tiež usúdila, že účinok novších systémových protiplesňových liekov by mal byť lepší ako účinok ketokonazolu. Okrem toho, experti by nepredvídali používanie ketokonazolu, keď sa zistila rezistencia voči lieku (liekom) z tejto skupiny, keďže skrížená rezistencia je častá a nie sú k dispozícii dôkazy o potenciálnej citlivosti na ketokonazol, keď sa vyskytne rezistencia voči iným azolom. Testy citlivosti na ketokonazol nie sú komerčne dostupné.

Vedecká poradná skupina dospela tiež k názoru, že farmakokinetický/farmakodynamický profil ketokonazolu predstavuje podobné obmedzenia ako iná systémová protiplesňová liečba (t. j. obmedzená absorpcia, distribúcia) a profil liekových interakcií by mohol byť ešte horší.

Všetci experti sa zhodovali v tom, že profil bezpečnosti ketokonazolu je horší ako profil bezpečnosti iných systémových protiplesňových liekov a nie je k dispozícii dôkaz, že ketokonazol bude predstavovať možnosť liečby, keď iné azoly nie sú znášané. Vedecká poradná skupina napokon uznala, že ketokonazol by sa v niektorých veľmi zriedkavých prípadoch mohol potenciálne použiť ako posledná možnosť liečby. Experti sa však jednomyselne zhodovali v tom, že tieto prípady sú hypotetické a k dispozícii nie je vedecký dôkaz na podporu tohto tvrdenia. Okrem toho, použitie ketokonazolu v takýchto prípadoch by pravdepodobne vyžadovalo dlhodobú alebo opakovanú liečbu, čo by bolo podľa vedeckej poradnej skupiny znepokojujúce vzhľadom na profil hepatotoxicity tejto zlúčeniny.

Aj keď sa uznala snaha spoločnosti odôvodniť použitie ketokonazolu záchrannou liečbou povrchových plesňových infekcií inými azolmi, série takýchto prípadov sú obmedzené a nemohol by sa adekvátne zistiť prínos lieku pri záchrannej liečbe, ako tvrdí spoločnosť.

Okrem toho, nárokovanie indikácie sa týkajú povrchových plesňových infekcií, ktoré sú zvyčajne obmedzené na kožu (aj na sliznice pre CMC), a hoci sa nepopiera sociálna záťaž/komplikácie tohto typu infekcií, skutočnosť, že tieto infekcie sú zvyčajne benígne, je vyvážená úrovňou hepatotoxicity lieku.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP nemohol identifikovať žiadnu situáciu, ktorá by mohla odôvodniť vystavenie pacienta hepatotoxicite ketokonazolu na perorálne použitie.

Celkový záver

Výbor nemohol identifikovať plesňovú infekciu, pri ktorej by úroveň hepatotoxicity lieku mohla byť vyvážená adekvátne odôvodneným prínosom, a preto dospel k záveru, že prínosy perorálneho ketokonazolu pri liečbe všetkých protiplesňových indikácií uvedených vyššie neprevyšujú zistené riziká.

Na základe týchto záverov výbor odporučil pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce ketokonazol na perorálne použitie.

Odlišné stanoviská sú uvedené v prílohe III.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce ketokonazol na perorálne použitie,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich ketokonazol na perorálne použitie, najmä údaje týkajúce sa rizika hepatotoxicity, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia,
- výbor usúdil, že dostupné údaje z predklinických štúdií, klinických skúšaní, spontánnych prípadových hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh, farmakoepidemiologických štúdií a publikovanej literatúry dokazujú, že použitie perorálnych liekov obsahujúcich ketokonazol je spojené s vysokým rizikom závažnej hepatotoxicity, čo najlepšie dokazuje posúdenie kauzality smrteľných/život ohrozujúcich prípadov hepatotoxicity,
- výbor nemohol identifikovať plesňovú infekciu, pri ktorej by úroveň hepatotoxicity lieku mohla byť vyvážená adekvátne odôvodneným prínosom. Výbor poznamenal, že v súčasnosti sú k dispozícii alternatívy na liečbu plesňových infekcií,
- výbor nemohol identifikovať žiadne ďalšie adekvátne opatrenia na zníženie rizík ketokonazolu na perorálne použitie ako protiplesňovej liečby na prijateľnú úroveň.

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce ketokonazol na perorálne použitie nie je priaznivý pri liečbe plesňových infekcií.

Výbor CHMP preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I.

Podmienky zrušenia pozastavenia povolenia (povolení) na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe III.