

Приложение II

**Научни заключения и основания за временно спиране на разрешенията
за употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на продуктите за перорална употреба, съдържащи кетоконазол (вж. Приложение I)

Първоначално кетоконазолът е регистриран през декември 1980 г. като таблетки и перорална суспензия. Следва регистрацията на лекарствените форми за локално приложение като крем/мехлем/шампоан. Формите за локална употреба не се разглеждат в настоящия преглед.

Понастоящем перорални форми на кетоконазол са одобрени от 20 държави членки в Европа, както и в Исландия и Норвегия. ПРУ е оттеглил разрешенията за употреба в някои държави членки по търговски съображения и само таблетната форма от 200 mg е все още в наличност в ЕИП. Формите кетоконазол 20 mg/ml перорална суспензия и кетоконазол 100 mg таблетки вече не са разрешени в нито една държава членка на ЕИП.

Одобрените показания за продуктите, съдържащи кетоконазол, варират сред държавите членки на ЕС. Терапевтичните показания, включени в актуалната версия на брошурата с основните фирмени данни (CCDS) на оригиналния продукт, са както следва:

Инфекции на кожата, косата и лигавиците, причинени от дерматофити и/или дрожди, които не могат да бъдат лекувани локално поради мястото или степента на лезията или дълбочината на кожната инфекция.

- *Дерматофитози (Dermatophytosis)*
- *Разноцветен лишей (Pityriasis versicolor)*
- *Себореен фоликулит (Malassezia folliculitis)*
- *Кожна кандидоза*
- *Хронична кожно-лигавична кандидоза*
- *Орофарингеална и езофагеална кандидоза*
- *Хронична, рецидивираща вагинална кандидоза*

Системни гъбични инфекции.

Кетоконазолът не прониква добре в централната нервна система. Поради това менингит, причинен от гъбички, не би могъл да се лекува с перорален кетоконазол.

- *Паракокцидиоидомикоза (Paracoccidioidomycosis)*
- *Хистоплазмоза (Histoplasmosis)*
- *Кокцидиоидомикоза (Coccidioidomycosis)*
- *Бластомикоза (Blastomycosis)*

Препоръките за дозиране при възрастни до голяма степен са идентични в различните държавите членки, по 200 mg на ден, като доза може да бъде увеличена до 400 mg в случаите, в които няма адекватен отговор. При деца, препоръките за дозиране като цяло също са идентични, по 100 mg дневно за деца с тегло 15-30 kg, и същата доза както при възрастни за деца с тегло над 30 kg.

Продължителността на лечението варира от 5 последователни дни (вагинална кандидоза) до 6 месеца за системни гъбични инфекции като паракокцидиоидомикоза и хистоплазмоза.

При преглед през 2011 г. френските национални компетентни органи стига до заключението, че спонтанните съобщения и литературни данни показват, че пероралният кетоконазол е свързан с висока степен на чернодробна токсичност. Степента на риска изглежда е по-висока от тази, наблюдавана при други противогъбични средства.

От 1985 до 2010 г. на френската мрежа от регионални центрове за фармакологична бдителност са съобщени около сто случая на чернодробни нарушения с перорален кетоконазол, включително хепатит от неопределен тип (NOS), токсичен хепатит, цитолитичен хепатит, холестатичен хепатит, чернодробна недостатъчност.

Освен това при един литературен преглед са установени повече от 100 публикации, свързани с хепатотоксичност на кетоконазол. Характеристиката на остри увреждания основно включва цитолиза и може да доведе до сериозни последици, включително чернодробна трансплантация. При някои случаи е отбелязана положителна повторна провокация. В литературата честотата на остри увреждания е променлива и варира от 1/2000 пациенти до 12%.

Освен това, въз основа на прегледа на литературата, кетоконазол изглежда е единственото противогъбично средство, свързано с развитие на хроничен хепатит и цироза.

С оглед на гореизложеното, през юни 2011 г. Френската агенция е на мнение, че съотношението полза/риск на перорален кетоконазол е отрицателно, временно спира съществуващите разрешения за употреба във Франция и информира здравните специалисти и обществеността за своите заключения. Успоредно с това, на 1 юли 2011 г., Франция започва сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Към CHMP е отправено искане да даде своето становище относно това дали разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи кетоконазол за перорална употреба, и свързани с него имена следва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Безопасност

За да се оцени общата безопасност на кетоконазол, е оценена съответната информация от предклинични проучвания, клинични изпитания, съобщения за спонтанни случаи след пускане на пазара, фармакоепидемиологични проучвания и публикувана литература. Особено внимание е отделено на въпроса за хепатотоксичност.

Резултати от неклинични проучвания за токсичност посочват черния дроб и ендокринната система като основни прицелни органи. Притежателят на разрешението за употреба подробно обсъжда механизма на хепатотоксичност, широко подкрепено с литературни данни от 1986 до 2007 г. Установени са няколко потенциални механизма за тази токсичност, но все още остават съмнения.

Клиничната безопасност на перорален кетоконазол е оценена при 4735 пациенти в 92 спонсорирани от компанията клинични изпитвания на кетоконазол таблетки (или суспензия), давани или за лечение на различни гъбични инфекции на пациенти, или на здрави лица доброволци. Въз основа на този анализ точката за оценка на риска, от гледна точка на често използваните категории за честота в кратката характеристика на продукта (КХП), е „Чест“ ($\geq 1/100$ до $<1/10$) за всякакъв абнормен резултат на тест за чернодробна функция и „Рядък“ ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$) за хепатит и/или жълтеница.

Кумулативно търсене за нежелани събития, обхващащо периода до 15 юли 2011 г., кодирано според MedDRA (версия 14.0) предпочитани термини (PTs), изброени в стандартизираната анкета по MedDRA (SMQ) за чернодробни нарушения (основни термини), извлича информация от 1512 случая, 1505 от които са част от подраздел на SMQ за чернодробни нарушения, свързани с лекарства (изчерпателно търсене, изключващо несвързани с лекарства събития като вродени събития и такива, свързани с инфекция, алкохол и бременност).

От 1505 случая, представляващи интерес, 880 (58%) са медицински потвърдени като сериозни, от които 18 животозастрашаващи случая не представят каквито и да било смущаващи фактори и

са в подкрепа на причинната роля на кетоконазол. Седем фатални/животозастрашаващи случая са съобщени с дати на събитието след 2006 г., т.е. след актуализацията на CCDS, която съдържа значителни ревизии, свързани с хепатотоксичност.

Честотата на симптоматични чернодробни реакции в условия на лечение с перорален кетоконазол се оценява в няколко епидемиологични проучвания между 1/10 000 и 1/15 000 пациенти.

Прегледът на литературата и на данни след пускането на пазара, предоставени от ПРУ, показва, че

- хепатотоксичност с кетоконазол се съобщава при дневна доза от 200 mg (средно), която е препоръчителната дневна доза;

- честотата и тежестта на хепатотоксичност, свързана с употребата на перорален кетоконазол, е по-висока, отколкото при използването на други противогъбични средства за лечение на повърхностни, подкожни и системни гъбични инфекции, с най-висок процент на честота на поява на нови случаи на остро чернодробно увреждане на 10 000 пациенти измежду други перорални противогъбични лекарствени продукти и свързване на неговата употреба с развитие на хроничен хепатит и цироза (Chien и съдр., 1997; Garcia и съдр., 1999);

- началната поява на хепатотоксичност при кетоконазол обикновено настъпва между 1 и 6 месеца след започване на лечението (в 55% от случаите, когато времето до началната поява е документирано), но също така е съобщавано и по-рано от 1 месец (включително и до няколко дни) след започване на лечението (в 35% от случаите, когато времето до началната поява е документирано);

Направено е заключение, че резултатите от настоящия анализ на всички случаи на потенциална хепатотоксичност с перорален лекарствен продукт, съдържащ кетоконазол, потвърждават риска от тежка хепатотоксичност, свързана с употребата на перорален кетоконазол, което се демонстрира най-добре от оценките за причинно-следствена връзка със случаи с фатална/животозастрашаваща хепатотоксичност.

Ефикасност

ПРУ предоставя подробен доклад, който разглежда ефикасността на перорален кетоконазол при одобреното показание.

Като цяло клиничните проучвания, представени в подкрепа на ефикасността на перорален кетоконазол, са ограничени и не са проведени в съответствие с настоящите насоки. Този резултат не е смекчен, тъй като кетоконазол не е използван като активна група за сравнение с по-нови лекарства от 2001 г. насам.

Проучванията за ефикасността на кетоконазол върху себореен фоликулит (*Malassezia folliculitis*), разноцветен лишей (*Pityriasis versicolor*), трихофития в областта на скалпа (*Tinea Capitis*), трихофития в областта на брадата (*Tinea Barbae*), трихофития в областта на тялото (*Tinea Corporis*), трихофития в областта на краката (*Tinea Cruris*), трихофития в областта на стъпалата (*Tinea Pedis*) и трихофития в областта на ръцете (*Tinea Manuum*) са оскъдни.

Също така съществуват недостатъчни данни, за да се потвърди или опровергае ползата от което и да било противогъбично средство при лечение на кандидоза, а проучванията, представени от ПРУ, за ефикасността на кетоконазол върху други кандиди специфични инфекции са били ограничени.

Като се има предвид нивото му на ефикасност и лошото му разпределение в централната нервна система, употребата на кетоконазол при системни микози би могла да изложи пациентите на неоптимално лечение, както се обяснява в терапевтичните насоки.

ПРУ предлага да се оттеглят всички показания, които изискват продължително лечение с високи дози, напр. системни микози, нуждаещи се от лечение в продължение на 6 месеца или по-дълго, като се взема предвид факта, че за хепатотоксичност обикновено е съобщавано след екстезивна кумулативната експозиция на кетоконазол, и да се ограничат показанията до себороичен фоликулит (*Malassezia folliculitis*), трихофития в областта на скалпа (*Tinea capitis*) и хронична кожно-лигавична кандидоза при пациенти, които или са развили непоносимост, или са дали незадоволителен отговор на алтернативна перорална и/или интравенозна противогъбична терапия. За да се демонстрира ефективността на кетоконазол при тези показания, ПРУ предоставя общо 40 случая, 19 случая, основаващи се на клинични посещения при двама лекари, които поддържат регистър за такива пациенти, и 21 случая на базата на преглед на литературата. Всички случаи, освен 5 с трихофития в областта на скалпа (няма случай на себороичен фоликулит (*Malassezia folliculitis*)), съответстват на хронична кожно-лигавична кандидоза (n = 16). Освен това тези случаи са били изведени от стари публикации (от 1980 до 1986 г.), а промени в лечението на пациенти биха могли да се очакват след повече от 25 години. Трябва да се отбележи, че докато кетоконазол е наличен от 1982 г., флуконазол и итраконазол стават налични по-късно, през 90-те години на XX век.

Съотношение полза/риск

Потенциалът за хепатотоксичност е ефект на класа на азоловите противогъбични средства и в различни неклинични и клинични данни отдавна се съобщава за кетоконазол.

Резултатите от настоящия анализ на всички случаи на потенциална хепатотоксичност с перорален лекарствен продукт, съдържащ кетоконазол, потвърждават риска от сериозна хепатотоксичност, свързана с употребата на перорален кетоконазол, което най-добре се демонстрира от оценките за причинно-следствена връзка с фатални/животозастрашаващи случаи на хепатотоксичност.

Също така анализът показва, че използването на перорален кетоконазол е свързано с най-висок процент честота на поява на нови случаи на остро чернодробно увреждане на 10 000 пациенти измежду други перорални противогъбични лекарствени продукти, както и с развитието на хроничен хепатит и цироза.

Все още остава несигурност по отношение на механизма на чернодробна токсичност на кетоконазола. Тъй като не е предоставено допълнително проучване, хипотезата, че високата кумулативна доза кетоконазол е възможен рисков фактор за развитието на сериозна хепатотоксичност, не би могла да се поддържа на този етап.

Като цяло, въпреки че хепатотоксичността е ефект на класа на азолите, количествените и качествените аспекти на хепатотоксичността на кетоконазол са от особено значение.

Ползите и рисковете от перорален кетоконазол при дерматофитози (трихофитоза в областта на скалпа (*Tinea Capitis*), трихофитоза в областта на брадата (*Tinea Barbae*), трихофитоза в областта на тялото (*Tinea Corporis*), трихофитоза в областта на краката (*Tinea Cruris*), трихофитоза в областта на стъпалата (*Tinea Pedis*) и трихофитоза в областта на ръцете (*Tinea Manuum*)), разноцветен лишей (*Pityriasis versicolor*), себороичен фоликулит (*Malassezia folliculitis*), инфекции, причинени от видове кандида, кожна кандидоза, хронична кожно-лигавична кандидоза, орофарингеална кандидоза, езофагеална кандидоза, хронична рецидивираща вулвовагинална кандидоза, системни микози (паракокцидиоидомикоза, хистопламоза, кокцидиоидомикоза,

бластомикоза) са разгледани от ПРУ, като се заключава, че кетоконазолът има приемлив профил на безопасност, когато се използва в ниски дози за кратки периоди при доброкачествени заболявания, но че неговото използване във високи дози за продължителни периоди би могло да бъде подкрепено само там, където има добра ефикасност и рисковете от хепатотоксичност надвишават смъртността и сериозната податливост на болестта.

С цел минимизиране на рисковете, ПРУ предлага да се премахнат всички показания, които изискват продължително лечение с по-високи дози, например системни микози, изискващи лечение в продължение на 6 месеца или по-дълго, като се вземе предвид, че за хепатотоксичност обикновено се съобщава след екстензивна кумулативната експозиция на кетоконазол, и да се ограничат показанията до себороичен фоликулит (*Malassezia folliculitis*), трихофитоза в областта на скалпа (*Tinea capitis*) и хронична кожно-лигавични кандидоза при пациенти, които или са развили непоносимост, или не отговорят на алтернативна перорална и/или интравенозна противогъбична терапия.

Сред другите дейности за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, са ограничаването на предписването само от лекари с опит в лечението на редки гъбични заболявания на кожата и редки подгрупи на обичайна гъбична болест, ограничаване на използването: кратки периоди на лечение и лечение само на чувствителни патогени заразители (*Candida*) и засилено съобщаване на рисковете.

След като разглежда данните, представени от ПРУ, СНМР изказва становището, че предложените дейности за минимизиране на риска не са подходящи за намаляване на риска до приемливо ниво, като се вземат предвид съществуващите ограничения и предупреждения. Взема се предвид също така, че никаква рестриктивна употреба не може да бъде достатъчно обоснована.

По искане на СНМР на 3 септември 2012 г. е свикано съвещание на Научната консултативна група (SAG-AI) по инфекциите. От експертите е поискано да обсъдят всяко ограничено показание, при което съотношението полза/риск може да бъде разгледано като позитивно при настоящия набор данни и по-специално ограничените показания, предложени от ПРУ. Експертите единодушно се съгласяват, че няма научни данни, които да са в подкрепа на предложението на ПРУ за ревизирани показания.

Становището на SAG е, че няма данни в подкрепа на ефикасността на кетоконазол, когато други лечения (включително други азоли) се провалят или се открива резистентност. В действителност SAG счита, че активността на новите системни антимикотици се очаква да превъзхожда тази на кетоконазола. Освен това експертите не биха предвидили лесно ползата от кетоконазол, когато е открита резистентност към препарат(и) от този клас, тъй като кръстосаната резистентност е честа и липсват данни за потенциална чувствителност към кетоконазол, когато настъпи резистентност към други азоли. Освен това на пазара не се предлагат тестове за чувствителност към кетоконазол.

SAG също така изказва становището, че фармакокинетичният/фармакодинамичният профил на кетоконазол представя сходни ограничения с тези на другите системни антимикотични лечения (т.е. ограничена резорбция, дистрибуция) и профилът на лекарствени взаимодействия би могъл да бъде дори по-лош.

Всички експерти стигат до заключението, че профилът на безопасност на кетоконазола е по-лош, отколкото на другите системни антимикотични лечения, и няма данни, че той би могъл да представлява вариант, когато има непоносимост към други азоли. В заключение, SAG приема, че кетоконазол би могъл потенциално да бъде използван като последен вариант на лечение в някои много редки случаи. Въпреки това експертите единодушно приемат, че такива случаи са били епизодични и че няма налични научни данни в подкрепа на това твърдение. Освен това

използването на кетоконазол в тези случаи вероятно би изисквало дългосрочно или повтарящо се лечение, което би било от значение за дадения от SAG профил на хепатотоксичност на съединението.

Въпреки че се признават усилията на компанията да конкретизира използването на кетоконазол в спасително лечение на други азоли при повърхностни кожни гъбични инфекции, сериите случаи са ограничени и не биха могли адекватно да докажат полза от лекарството като спасително лечение, както твърди компанията.

Освен това заявените показания се отнасят до повърхностни кожни инфекции, които основно се ограничават до засягане на кожата (също така на лигавиците за кожно-лигавична кандидоза (СМС)) и като се има предвид, че социалният товар/неудобство на този тип инфекции не се отрича, фактът, че те в по-голямата си част са доброкачествени сам по себе си също трябва да се балансира с нивото на хепатотоксичност на лекарството.

Като взема предвид всичко, споменато по-горе, CHMP не може да определи каквато и да било ситуация, която би могла да оправдае излагането на пациент на нивото на хепатотоксичност на кетоконазол за перорална употреба.

Общо заключение

Комитетът не може да определи гъбична инфекция, при която нивото на хепатотоксичност на лекарството би могло да се балансира от съответно потвърдена полза, и поради това заключава, че ползите от перорален кетоконазол при лечението на всички противогъбични показания, изброени по-горе, не надвишават рисковете.

Въз основа на тези заключения Комитетът препоръчва временно прекратяване на разрешението за употреба за всички продукти за перорална употреба, съдържащи кетоконазол.

Различни позиции са представени в Приложение III.

Основания за временно спиране на разрешението за употреба

Като има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за продукти за перорална употреба, съдържащи кетоконазол;
- Комитетът прави преглед на всички налични данни за ефикасност и безопасност на лекарствата за перорална употреба, съдържащи кетоконазол, особено на данните, свързани с риска от хепатотоксичност, предоставени от ПРУ в писмена форма и устни обяснения;
- Комитетът счита, че налични данни от предклинични проучвания, клинични изпитвания, съобщения за спонтанни случаи след пускане на пазара, фармакоепидемиологични проучвания и публикувана литература показват, че употребата на перорални продукти, съдържащи кетоконазол, е свързана с висок риск от сериозна хепатотоксичност, демонстрирана най-добре от оценките за причинно-следствена връзка със случаи на фатална/животозастрашаваща хепатотоксичност;
- Комитетът не може да определи гъбична инфекция, при която нивото на хепатотоксичност на лекарството да може да бъде балансирано от съответно потвърдена полза; Комитетът отбелязва, че понастоящем съществуват налични алтернативи за лечение на гъбични инфекции;

- Комитетът на може да определи каквито и да било допълнителни адекватни мерки за намаляване на рисковете от кетоконазол за перорална употреба като противогъбично лечение до приемливо ниво.

Вследствие на това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на продуктите за перорална употреба, съдържащи кетоконазол, не е благоприятно при лечение на гъбични инфекции.

По тази причина, в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО, СМНР препоръчва временното спиране на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, посочени в Приложение I.

Условията за отмяната на временното спиране на разрешението(-ята) за употреба са определени в Приложение III.