

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas y fundamentos para la suspensión de las autorizaciones de comercialización**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica de los productos de uso oral que contienen ketoconazol (véase el anexo I)

El ketoconazol se registró por primera vez en forma de comprimidos y suspensión oral en diciembre de 1980, y más adelante en formas farmacéuticas tópicas como crema, pomada o champú. En la presente revisión no se han tenido en cuenta las formas tópicas.

En Europa las formulaciones orales del ketoconazol están aprobadas actualmente en 20 Estados miembros, así como en Islandia y Noruega. El TAC de varios Estados miembros ha retirado las autorizaciones de comercialización por motivos comerciales y solo la formulación en comprimidos de 200 mg se encuentra disponible aún en el EEE. Las formulaciones de suspensión oral de 20 mg/ml y comprimidos de 100 mg de ketoconazol ya no están autorizadas en ningún Estado miembro del EEE.

En la UE, las indicaciones aprobadas para los productos que contienen ketoconazol varían entre los Estados miembros. Las indicaciones terapéuticas que se incluyen en la versión actual de la ficha de información básica de la empresa (CCDS) del producto original son las siguientes:

*Infecciones de la piel, el cabello y la mucosa, inducidas por dermatofitos y/u hongos que no pueden tratarse de forma tópica debido a la zona o extensión de la lesión o a la infección de las capas profundas de la piel.*

- *Dermatofitosis*
- *Pitiriasis versicolor*
- *Foliculitis por Malassezia*
- *Candidiasis cutánea*
- *Candidiasis mucocutánea crónica*
- *Candidiasis orofaríngea y esofágica*
- *Candidiasis vaginal recurrente crónica*

#### *Infecciones fúngicas sistémicas*

*El ketoconazol no penetra bien en el sistema nervioso central. Por tanto, la meningitis fúngica no debe tratarse con ketoconazol oral.*

- *Paracoccidioidomicosis*
- *Histoplasmosis*
- *Coccidioidomicosis*
- *Blastomicosis*

Las dosis recomendadas en adultos son bastante uniformes en los Estados miembros: 200 mg al día, que pueden incrementarse hasta 400 mg en casos en los que la respuesta no sea la adecuada. En niños, las dosis recomendadas también son muy uniformes, con 100 mg al día para niños con un peso entre 15 y 30 kg y la misma dosis que para adultos en el caso de niños que pesen más de 30 kg.

La duración del tratamiento varía de 5 días consecutivos (candidiasis vaginal) hasta 6 meses para infecciones fúngicas sistémicas como paracoccidioidomicosis e histoplasmosis.

En 2011, una revisión llevada a cabo por la autoridad nacional competente de Francia concluyó que los datos de la bibliografía y los informes espontáneos indican que el ketoconazol oral está asociado a un alto nivel de toxicidad hepática. El nivel de riesgo parece ser mayor que el observado con otros agentes antifúngicos.

De 1985 a 2010, cerca de un centenar de casos de trastornos hepáticos provocados por ketoconazol oral fueron comunicados a la red de centros regionales de farmacovigilancia de Francia, entre los que se incluían hepatitis SOE, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestática e insuficiencia hepática.

Además, una revisión de la bibliografía recuperó más de 100 publicaciones relacionadas con la hepatotoxicidad del ketoconazol. Entre las características de las lesiones agudas figuraba principalmente la citólisis, que puede tener consecuencias clínicas graves, incluido el trasplante de hígado. En algunos casos se observó una reexposición positiva. En la bibliografía, la incidencia de lesiones agudas es variable, y osciló entre 1/2.000 y un 12% de pacientes expuestos.

Asimismo, según la revisión de la bibliografía, parece que el ketoconazol es el único agente antifúngico asociado con el desarrollo de cirrosis y hepatitis crónica.

A la vista de todo ello, en junio de 2011 la agencia competente de Francia consideró que la relación riesgo/beneficio del ketoconazol oral era negativa, suspendió las autorizaciones de comercialización existentes en Francia e informó a los profesionales sanitarios y al público acerca de sus conclusiones. Al mismo tiempo, el 1 de julio de 2011 Francia aplicó un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE (y sus enmiendas). Se solicitó al CHMP que diera su opinión acerca de si se deberían mantener, modificar, suspender o retirar las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen ketoconazol para administración por vía oral y sus denominaciones asociadas.

## **Seguridad**

A fin de evaluar la seguridad general del ketoconazol, se evaluó la información relevante procedente de estudios preclínicos y clínicos, de informes de casos espontáneos posteriores a la comercialización, de estudios farmacoepidemiológicos y de la bibliografía publicada. Se prestó especial atención a la hepatotoxicidad.

Los resultados de los estudios no clínicos sobre toxicidad indicaron que el hígado y el sistema endocrino son los principales órganos diana. El titular de la autorización de comercialización analizó detalladamente el mecanismo de hepatotoxicidad, ampliamente respaldado por la información de la bibliografía desde 1986 hasta 2007. Se han identificado varios mecanismos posibles para esta toxicidad, pero sigue habiendo incertidumbres.

Se evaluó la seguridad clínica del ketoconazol oral en 4.735 sujetos de 92 ensayos clínicos patrocinados por empresas, con respecto a comprimidos (o suspensión) de ketoconazol administrados a pacientes para tratar una amplia variedad de infecciones fúngicas o a sujetos voluntarios sanos. Según este análisis, el riesgo puntual estimado, de acuerdo con las categorías de frecuencia más utilizadas en el resumen de las características del producto (RCP), fue "habitual" ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) para todos los resultados de las pruebas de función hepática que fueron anómalos y "raro" ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) para la hepatitis y/o la ictericia.

Una búsqueda acumulativa hasta el 15 de julio de 2011 de acontecimientos adversos codificados en la lista de términos preferidos (PT; preferred terms) del MedDRA (versión 14.0) e incluidos en las consultas normalizadas de búsqueda MedDRA (SMQ; Standardised MedDRA Queries) para trastornos hepáticos (términos generales), obtuvo 1.512 casos, de los que 1.505 formaban parte del subgrupo de SMQ relativo a trastornos hepáticos relacionados con fármacos (una búsqueda completa que excluyó acontecimientos no relacionados con fármacos, como acontecimientos congénitos y acontecimientos relacionados con infecciones, alcohol y embarazo).

De los 1.505 casos de interés, 880 (58%) se validaron médicamente como graves; de ellos, 18 casos con peligro para la vida no presentaron ningún factor de confusión y, por tanto, respaldan el papel causal del ketoconazol. Se notificaron siete casos mortales/con peligro para la vida después de 2006, es decir, después de la actualización de la CCDS que contenía revisiones importantes relacionadas con hepatotoxicidad.

En varios estudios epidemiológicos se estimó que la incidencia de reacciones hepáticas sintomáticas en el centro de tratamiento con ketoconazol oral se situó entre 1/10.000 y 1/15.000 pacientes.

La revisión de los datos de la bibliografía y de datos posteriores a la comercialización proporcionados por los TAC mostraron que:

- se han notificado casos de hepatotoxicidad con ketoconazol a una dosis diaria de 200 mg (mediana), que es la dosis diaria recomendada;
- la incidencia y la gravedad de la hepatotoxicidad asociada con la administración de ketoconazol oral son superiores a las registradas con el uso de otros antifúngicos para el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales, subcutáneas y sistémicas, ya que presenta el mayor índice bruto de incidencia por 10.000 pacientes de lesiones hepáticas agudas respecto a otros antifúngicos orales y su administración se asocia al desarrollo de cirrosis y hepatitis crónica (Chien *et al*, 1997; García *et al*, 1999);
- la aparición de la hepatotoxicidad con ketoconazol suele producirse entre el primer y sexto mes tras el inicio del tratamiento (el 55% de los casos, cuando se documentó el momento de la aparición), pero se han notificado casos anteriores a un mes (incluidos pocos días) tras el inicio del tratamiento (el 35% de los casos, cuando se documentó el momento de la aparición).

Se concluyó que los resultados del análisis actual de todos los casos de posible hepatotoxicidad con medicamentos que contienen ketoconazol oral confirman el riesgo de hepatotoxicidad grave asociada a la administración de ketoconazol oral, tal como demuestran las evaluaciones de causalidad de casos de hepatotoxicidad mortal/con peligro para la vida.

## **Eficacia**

El TAC proporcionó un informe detallado en el que se examinaba la eficacia del ketoconazol oral según la indicación aprobada.

En general, los estudios clínicos presentados para respaldar la eficacia del ketoconazol oral fueron limitados y no se realizaron según las directrices actuales. Este problema no se ha mitigado, debido a que el ketoconazol no se ha utilizado como comparador activo para nuevos fármacos desde 2001.

Los estudios sobre la eficacia del ketoconazol en foliculitis por *Malassezia*, pitiriasis versicolor, tinea capitis y barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis (o pie de atleta) y tinea manuum fueron muy escasos.

Tampoco existieron pruebas suficientes para reivindicar o rechazar un beneficio para ningún agente antifúngico en el tratamiento de la candidiasis, y los estudios presentados por los TAC sobre la eficacia del ketoconazol en otras infecciones por *Candida* spp. fueron limitados.

Dado su nivel de eficacia y su deficiente distribución en el sistema nervioso central, el uso del ketoconazol en micosis sistémicas podría exponer a los pacientes a un tratamiento subóptimo, según reflejan las directrices terapéuticas.

El TAC propuso retirar todas las indicaciones que requieren tratamiento prolongado a dosis más altas, por ejemplo en las micosis sistémicas que requieren tratamiento durante 6 meses o más, teniendo en cuenta que la hepatotoxicidad suele notificarse tras una exposición continua acumulada al ketoconazol, y limitar las indicaciones a foliculitis por *Malassezia*, tinea capitis y candidiasis mucocutánea crónica en pacientes que hayan desarrollado intolerancia o no respondan a la terapia antifúngica alternativa por vía oral y/o intravenosa. Para demostrar la eficacia del ketoconazol en estas indicaciones, el TAC presentó un total de 40 casos, 19 de ellos basados en visitas clínicas de dos médicos que mantuvieron un registro de dichos pacientes y 21 casos basados en una revisión de la bibliografía. Todos ellos, excepto 5 casos de tinea capitis (no hubo ningún caso de foliculitis por *Malassezia*) correspondían a candidiasis mucocutánea crónica (n = 16). Además, estos casos se obtuvieron de publicaciones antiguas (de 1980 a 1986), pese a que podía esperarse que se habrían producido cambios en el tratamiento de los pacientes a lo largo de más de 25 años. Es importante destacar que, aunque el ketoconazol se encuentra disponible desde 1982, el fluconazol y el itraconazol aparecieron más tarde, en la década de 1990.

### **Relación riesgo/beneficio**

El potencial de hepatotoxicidad es un efecto del grupo de los antifúngicos azoles y se ha notificado desde hace tiempo para el ketoconazol en numerosas referencias clínicas y no clínicas.

Los resultados del análisis actual de todos los casos de posible hepatotoxicidad con medicamentos que contienen ketoconazol oral confirman el riesgo de hepatotoxicidad grave asociada a la administración de ketoconazol oral, tal como demuestran las evaluaciones de causalidad de casos de hepatotoxicidad mortal/con peligro para la vida.

El análisis también demostró que el uso de ketoconazol oral estaba asociado al mayor índice bruto de incidencia por 10.000 pacientes de lesiones hepáticas agudas respecto a otros antifúngicos orales y su administración se asocia al desarrollo de cirrosis y hepatitis crónica.

Aún existe incertidumbre sobre el mecanismo de la toxicidad hepática del ketoconazol. Puesto que no se ha presentado ningún otro estudio, la hipótesis de que una dosis acumulada alta de ketoconazol es un posible factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad grave no podría respaldarse en esta fase.

En general, aunque la hepatotoxicidad es un efecto del grupo de los azoles, los aspectos cuantitativos y cualitativos de la hepatotoxicidad del ketoconazol preocupan especialmente.

Los beneficios y riesgos del ketoconazol oral en dermatofitosis (tinea capitis, tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis y tinea manuum), pitiriasis versicolor, foliculitis por *Malassezia*, infecciones provocadas por especies de *Candida*, candidiasis cutánea, candidiasis mucocutánea crónica, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candidiasis vulvovaginal recurrente crónica y micosis sistémicas (paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis) fueron revisados por el TAC, que concluyó que el ketoconazol presentaba un perfil de seguridad aceptable cuando se administraba a dosis bajas durante cortos periodos de tiempo en enfermedades benignas, pero que su uso a dosis altas durante largos periodos de tiempo solo podía indicarse en casos en los que existiera una eficacia positiva y los riesgos de hepatotoxicidad fueran superados por la mortalidad y la morbilidad grave de la enfermedad.

Con el fin de minimizar los riesgos, el TAC ha propuesto eliminar todas las indicaciones que requieren un tratamiento prolongado a dosis más altas, por ejemplo en micosis sistémicas que requieren un tratamiento durante 6 meses o más, teniendo en cuenta que la hepatotoxicidad suele notificarse tras una exposición continua acumulada al ketoconazol, y limitar las indicaciones a foliculitis por *Malassezia*,

tinea capitis y candidiasis mucocutánea crónica en pacientes que hayan desarrollado intolerancia o no respondan a la terapia antifúngica alternativa por vía oral y/o intravenosa.

Entre otras actividades de minimización del riesgo propuestas por el TAC se encuentran la restricción de la prescripción a médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades cutáneas fúngicas raras y subgrupos raros de enfermedades fúngicas comunes. Limitación del uso: periodos breves de tratamiento y solo para el tratamiento de patógenos susceptibles que provocan infecciones (Candida), y mejora de la comunicación sobre los riesgos.

El CHMP, tras examinar los datos presentados por el TAC, consideró que las actividades de minimización del riesgo propuestas no eran apropiadas para reducir los riesgos hasta un nivel aceptable, teniendo en cuenta las restricciones y advertencias ya establecidas. También consideró que no podía justificarse adecuadamente ningún uso restrictivo.

Por iniciativa del CHMP, se celebró una reunión de un grupo asesor científico (GAC) contra las infecciones el 3 de septiembre de 2012. Se pidió a los expertos que examinaran cualquier indicación restringida en la que la relación beneficio/riesgo pudiera considerarse positiva con el arsenal terapéutico actual y, en particular, la indicación restringida propuesta por el TAC. Por unanimidad, los expertos acordaron que no había pruebas científicas que respaldaran la propuesta de indicación revisada del TAC.

El GAC consideró que no existían datos que respaldaran la eficacia del ketoconazol cuando otros tratamientos (incluidos otros azoles) fallaban o se había detectado resistencia. De hecho, el GAC consideró que se prevé que la actividad de los nuevos antifúngicos sistémicos será superior a la del ketoconazol. Además, los expertos no prevén que el ketoconazol tenga una utilidad clara cuando se detecta resistencia a agentes del grupo, ya que la resistencia cruzada es frecuente y existe falta de pruebas en torno a la posible susceptibilidad al ketoconazol cuando aparece resistencia a otros azoles. Por otra parte, las pruebas de susceptibilidad al ketoconazol no se encuentran disponibles comercialmente.

El GAC también consideró que el perfil farmacocinético/farmacodinámico del ketoconazol presenta limitaciones similares a las de los demás tratamientos antifúngicos sistémicos (es decir, una absorción y distribución limitadas) y que el perfil de interacción farmacológica podría ser incluso peor.

Todos los expertos coincidieron en que el perfil de seguridad del ketoconazol fue peor que el de los demás tratamientos antifúngicos sistémicos, y en que no existen pruebas de que represente una opción cuando no se toleran otros azoles. Por último, el GAC reconoció que el ketoconazol podría utilizarse posiblemente como última opción de tratamiento en algunos casos muy raros. Sin embargo, los expertos acordaron por unanimidad que estos casos eran anecdóticos y que no existían suficientes pruebas científicas disponibles para apoyar esta indicación. Además, la administración de ketoconazol en esos casos probablemente requeriría un tratamiento repetido o a largo plazo, que el GAC consideraría preocupante dado el perfil de hepatotoxicidad del compuesto.

Aunque se reconocieron los esfuerzos de la compañía por justificar el uso de ketoconazol como terapia de rescate de otros azoles en infecciones fúngicas superficiales, la serie de casos fue limitada y no pudo determinar adecuadamente el beneficio del fármaco como terapia de rescate que reivindicaba la compañía.

Además, las indicaciones reivindicadas se refieren a infecciones fúngicas superficiales, que se limitan principalmente a afectación cutánea (también de membranas mucosas en el caso de CMC) y, aunque no se puede negar la carga social y los inconvenientes de este tipo de infecciones, el hecho de que sean fundamentalmente benignas también es de por sí un factor a tener en cuenta a la hora de sopesar el nivel de hepatotoxicidad del fármaco.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, el CHMP no pudo identificar ninguna situación que pudiera justificar la exposición de un paciente al nivel de hepatotoxicidad del ketoconazol por vía oral.

### **Conclusiones generales**

El Comité no pudo identificar ninguna infección fúngica en la que el nivel de hepatotoxicidad del fármaco pudiera ser contrarrestado por un beneficio adecuadamente justificado y, por tanto, concluyó que los beneficios del ketoconazol oral en el tratamiento de todas las indicaciones antifúngicas enumeradas anteriormente no superaban los riesgos.

Según esas conclusiones, el Comité recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los productos de uso oral que contienen ketoconazol.

Las posiciones divergentes al respecto se incluyen en el apéndice III.

### **Fundamentos para la suspensión de las autorizaciones de comercialización**

Considerando que

- El Comité ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para productos de uso oral que contienen ketoconazol;
- El Comité revisó todos los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos que contienen ketoconazol para administración por vía oral, en particular los datos relativos al riesgo de hepatotoxicidad presentados por los TAC por escrito y en exposiciones orales;
- El Comité consideró que los datos disponibles procedentes de estudios preclínicos y clínicos, de informes de casos espontáneos posteriores a la comercialización, de estudios farmacoepidemiológicos y de la bibliografía publicada han demostrado que la administración de productos de uso oral que contienen ketoconazol está asociada a un alto riesgo de hepatotoxicidad grave, tal como demuestran las evaluaciones de causalidad de casos de hepatotoxicidad mortal/con peligro para la vida;
- El Comité no pudo identificar ninguna infección fúngica en la que el nivel de hepatotoxicidad del fármaco pudiera ser contrarrestado por un beneficio adecuadamente justificado; el Comité observó que en la actualidad existen alternativas disponibles para el tratamiento de las infecciones fúngicas;
- El Comité no pudo identificar ninguna medida adecuada adicional para reducir a un nivel aceptable los riesgos del ketoconazol para administración por vía oral como tratamiento antifúngico.

Como consecuencia, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de los productos de uso oral que contienen ketoconazol no es favorable en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Por tanto, según el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos enumerados en el anexo I.

Las condiciones para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización se describen en el anexo III.