

Anexa II

Concluzii științifice și motivele suspendării autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru produsele care conțin ketoconazol cu administrare orală (vezi Anexa I)

Ketoconazolul a fost înregistrat prima dată sub formă de comprimate și suspensie orală în decembrie 1980. A urmat înregistrarea formelor farmaceutice topice cum sunt cremă/unguent/șampon. Formele topice nu au fost luate în considerare în prezenta evaluare.

În Europa, formele farmaceutice orale ale ketoconazolului sunt aprobate în prezent în 20 de state membre, precum și în Islanda și Norvegia. Titularul autorizației de introducere pe piață a retras autorizațiile de introducere pe piață din mai multe state membre, din motive comerciale, iar în SEE mai este disponibilă numai forma farmaceutică comprimat de 200 mg. Formele farmaceutice ketoconazol 20 mg/ml suspensie orală și ketoconazol 100 mg comprimate nu mai sunt autorizate în niciun stat membru al SEE.

În cadrul UE, indicațiile aprobate pentru produsele care conțin ketoconazol diferă între statele membre. Indicațiile terapeutice incluse în versiunea curentă a fișei tehnice de bază a companiei (CCDS) a produsului original sunt următoarele:

Infecții ale pielii, părului și mucoasei induse de dermatofite și/sau levuri care nu pot fi tratate topic din cauza localizării sau întinderii leziunii sau infectării în profunzime a pielii.

- *dermatofitoză*
- *pitiriazis versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- *candidoză cutanată*
- *candidoză cutaneo-mucoasă cronică*
- *candidoză orofaringiană și candidoză esofagiană*
- *candidoză vaginală cronică recurentă*

Infecții fungice sistemice.

Ketoconazolul nu pătrunde bine în sistemul nervos central. Prin urmare, meningitele fungice nu trebuie tratate cu ketoconazol administrat pe cale orală.

- *paracoccidiodomicoză*
- *histoplasmoză*
- *coccidiodomicoză*
- *blastomicoză*

Recomandările de dozare la adulți sunt în mare măsură consecvente în statele membre, la 200 mg pe zi, doză care poate fi crescută la 400 mg în cazurile în care nu există un răspuns adecvat. De asemenea, la copii, recomandările de dozare sunt în linii mari consecvente, cu 100 mg zilnic pentru copiii care cântăresc 15-30 kg și aceeași doză ca în cazul adulților la copiii care cântăresc mai mult de 30 kg.

Durata de tratament este cuprinsă între 5 zile consecutive (candidoză vaginală) și până la 6 luni pentru infecțiile fungice sistemice cum sunt paracoccidiodomicoza și histoplasmoza.

În 2011, autoritatea națională competentă franceză a realizat o evaluare, concluzionând că datele din raportările spontane și din literatura de specialitate indică faptul că ketoconazolul este asociat cu un

nivel ridicat de toxicitate hepatică. Nivelul riscului pare a fi mai mare decât cel observat cu alți agenți antifungici.

Din 1985 până în 2010, rețelei de centre regionale de farmacovigilență din Franța i-au fost raportate aproximativ o sută de cazuri de afecțiuni hepatice asociate cu ketoconazolul cu administrare orală, inclusiv hepatita neclasificată altundeva, hepatita toxică, hepatita citolitică, hepatita colestatică, insuficiența hepatică.

În plus, o evaluare a literaturii de specialitate a extras mai mult de 100 de publicații în legătură cu hepatotoxicitatea ketoconazolului. Caracteristicile leziunilor acute au inclus, în principal, citoliză și au putut determina rezultate grave, inclusiv transplant hepatic. În unele cazuri s-a observat reacție pozitivă la readministrare. În literatura de specialitate, incidența leziunilor acute este variabilă și s-a situat între 1/2 000 de pacienți expuși și 12%.

În plus, pe baza evaluării literaturii de specialitate, ketoconazolul a părut a fi singurul medicament antifungic asociat cu apariția hepatitei cronice și a cirozei.

Având în vedere cele de mai sus, agenția franceză a considerat în iunie 2011 că raportul beneficiu-risc pentru ketoconazolul cu administrare orală este negativ, a suspendat autorizațiile de introducere pe piață existente în Franța și a informat personalul medical și publicul cu privire la concluziile sale. În paralel, la 1 iulie 2011, Franța a înaintat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. S-a solicitat CHMP să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin ketoconazol pentru administrare orală și denumirile asociate trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Siguranță

În scopul evaluării siguranței generale a ketoconazolului, au fost evaluate informațiile relevante din studii preclinice, studii clinice, raportări de cazuri spontane ulterioare introducerii pe piață, studii farmaco-epidemiologice și din literatura de specialitate. S-a acordat o atenție specială problemei hepatotoxicității.

Rezultatele din studiile de toxicitate non-clinice au indicat ficatul și sistemul endocrin ca organe țintă primare. Titularul autorizației de introducere pe piață a dezbătut pe larg mecanismul hepatotoxicității, susținut în mare măsură de datele din literatura de specialitate din 1986–2007. Au fost identificate mai multe mecanisme potențiale pentru această toxicitate, însă rămân în continuare incertitudini.

Siguranța clinică a ketoconazolului cu administrare orală a fost evaluată la 4 735 de subiecți în 92 de studii clinice sponsorizate de companie cu ketoconazol comprimate (sau suspensie), administrat pentru tratamentul unei serii de infecții fungice la pacienți sau la subiecți voluntari sănătoși. Pe baza acestei analize, estimarea punctuală a riscului, din punct de vedere al celor mai frecvent utilizate categorii de frecvență din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), a fost „Frecventă” ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) pentru orice rezultate anormale ale testelor funcției hepatice și „Rară” ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$) pentru hepatită și/sau icter.

Un studiu cumulativ până la 15 iulie 2011 pentru evenimente adverse codificate în termenii preferați (PT) din MedDRA (versiunea 14.0) menționați în interogarea standardizată MedDRA (SMQ) [ISM] tulburări hepatice (termeni generali) a extras 1 512 cazuri, dintre care 1 505 cazuri au făcut parte din sub-SMQ-ul tulburări hepatice asociate cu administrarea medicamentului (căutare cuprinzătoare care a exclus evenimentele care nu aveau legătură cu administrarea medicamentului cum sunt evenimentele congenitale, cele asociate cu infecțiile, alcoolul și sarcina).

Din cele 1 505 cazuri de interes, 880 (58 %) au fost validate ca fiind grave din punct de vedere medical, din care 18 cazuri cu potențial letal nu au prezentat niciun factor de confuzie, susținând astfel rolul cauzal al ketoconazolului. Au fost raportate șapte cazuri letale/cu potențial letal cu date ale evenimentului după 2006, adică după actualizarea CCDS care a inclus revizuire substanțiale în legătură cu hepatotoxicitatea.

Incidența reacțiilor hepatice simptomatice în cazul tratamentului cu ketoconazol cu administrare orală în mai multe studii epidemiologice a fost estimată ca fiind cuprinsă între 1/10 000 și 1/15 000 pacienți.

Evaluarea literaturii de specialitate și a datelor ulterioare introducerii pe piață furnizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață au demonstrat că

- hepatotoxicitatea în asociere cu ketoconazol a fost raportată la o doză zilnică de 200 mg (mediană) care reprezintă doza zilnică recomandată;

- incidența și gravitatea hepatotoxicității asociate cu administrarea orală a ketoconazolului sunt mai mari decât în cazul utilizării altor antifungice în tratamentul infecțiilor superficiale, subcutanate și al infecțiilor fungice sistemice, cu cea mai mare rată a incidenței necorectate la 10 000 de pacienți pentru leziuni hepatice acute față de alte antifungice orale și cu utilizarea sa asociată cu apariția hepatitei cronice și a cirozei (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999);

- debutul hepatotoxicității asociate cu ketoconazol apare, de obicei, între 1 și 6 luni după inițierea tratamentului (55 % din cazuri atunci când momentul debutului a fost documentat), însă a fost raportat și mai devreme de o lună (inclusiv după câteva zile) după inițierea tratamentului (35% din cazuri atunci când momentul debutului a fost documentat);

S-a concluzionat că rezultatele analizei curente a tuturor cazurilor de hepatotoxicitate potențială asociate cu medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare orală confirmă riscul de hepatotoxicitate gravă asociată cu utilizarea ketoconazolului cu administrare orală, fiind cel mai bine demonstrată de evaluările cauzalității cazurilor de hepatotoxicitate letale/cu potențial letal.

Eficacitate

Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat un raport detaliat care a examinat eficacitatea ketoconazolului cu administrare orală în indicația aprobată.

În general, studiile clinice prezentate pentru susținerea eficacității ketoconazolului cu administrare orală au fost limitate și nu au fost realizate în conformitate cu ghidurile actuale. Această problemă nu a fost eliminată, deoarece ketoconazolul nu a fost utilizat drept comparator activ pentru medicamentele noi din 2001.

Studiile de eficacitate a ketoconazolului asupra *Malassezia folliculitis*, *Pityriasis versicolor*, *Tinea Capitis* și *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* și *Tinea Manuum* au fost rare.

De asemenea, au existat dovezi insuficiente pentru a revendica sau pentru a respinge un beneficiu pentru orice agenți antifungici în tratamentul candidozei, iar studiile prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață privind eficacitatea ketoconazolului asupra altor infecții cu *Candida spp.* au fost limitate.

Dat fiind nivelul eficacității sale și distribuția slabă a acestuia la nivelul sistemului nervos central, utilizarea ketoconazolului în micozele sistemice poate expune pacienții la un control sub optim, astfel cum este transpus în ghidurile terapeutice.

Titularul autorizației de introducere pe piață a propus să retragă toate indicațiile care necesită tratament prelungit cu doze mari, de exemplu micoze sistemice care necesită tratament timp de 6 luni sau mai mult, ținând cont de faptul că hepatotoxicitatea a fost raportată de obicei după expunerea cumulativă îndelungată la ketoconazol, și să limiteze indicațiile la *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* și candidozele cutaneo-mucoase cronice la pacienți care fie au dezvoltat intoleranță, fie nu au răspuns la tratamentul alternativ cu antifungice orale și/sau intravenoase. Pentru a demonstra eficacitatea ketoconazolului în aceste indicații, titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat un total de 40 de cazuri, 19 cazuri bazate pe vizitele clinice a doi clinicieni, care au ținut un registru pentru acești pacienți, și 21 de cazuri bazate pe o evaluare a literaturii de specialitate. Toate cazurile, cu excepția a 5 cazuri de *tinea capitis* (niciun caz de *Malassezia folliculitis*), au corespuns candidozei cutaneo-mucoase cronice (n=16). În plus, aceste cazuri au provenit din publicații vechi (dintre 1980 și 1986) iar în acest timp s-ar fi putut produce modificări în tratamentul pacienților cu vârsta mai mare de 25 de ani. De reținut faptul că, deși ketoconazolul a fost disponibil din 1982, fluconazolul și itraconazolul au devenit disponibile mai târziu, în anii 1990.

Raportul beneficiu-risc

Potențialul hepatotoxic este un efect de clasă al antifungicelor azolice și a fost raportat de mult timp pentru ketoconazol în numeroase referințe non-clinice și clinice.

Rezultatele analizei curente a tuturor cazurilor de hepatotoxicitate potențială asociate cu medicamentele care conțin ketoconazol cu administrare orală au confirmat riscul de hepatotoxicitate gravă asociată cu utilizarea ketoconazolului cu administrare orală, fiind cel mai bine demonstrată de evaluările cauzalității cazurilor de hepatotoxicitate letală/cu potențial letal.

De asemenea, analiza a demonstrat că utilizarea ketoconazolului cu administrare orală a fost asociată cu cea mai mare rată necorectată a incidenței la 10 000 de pacienți pentru leziuni hepatice acute față de alte antifungice orale, precum și cu apariția hepatitei cronice și a cirozei.

Se mențin în continuare incertitudini cu privire la mecanismul toxicității hepatice a ketoconazolului. Întrucât nu a fost furnizat niciun studiu suplimentar, ipoteza că doza cumulativă crescută de ketoconazol este un factor de risc posibil pentru apariția hepatotoxicității grave nu a putut fi susținută în acest stadiu.

În general, deși hepatotoxicitatea este un efect de clasă al azolilor, aspectele cantitative și calitative ale hepatotoxicității ketoconazolului prezintă un interes special.

Beneficiile și riscurile ketoconazolului cu administrare orală în dermatofitoză (*Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* și *Tinea Manuum*), *Pityriasis Versicolor*, *Malassezia folliculitis*, infecții datorate speciei candida, candidoză cutanată, candidoză cutaneo-mucoasă cronică, candidoză orofaringiană, candidoză esofagiană, candidoză vulvovaginală cronică recurentă, micoze sistemice (*Paracoccidioidomycosis*, *Histoplasmosis*, *Coccidioidomycosis*, *Blastomycosis*) au fost evaluate de către titularul autorizației de introducere pe piață, care a concluzionat că ketoconazolul are un profil de siguranță acceptabil atunci când este utilizat la doză scăzută, pentru perioade scurte, în afecțiuni benigne, dar utilizarea acestuia la doze crescute, pentru perioade îndelungate a putut fi susținută numai atunci când eficacitatea a fost bună iar riscurile de hepatotoxicitate au fost depășite de mortalitatea și morbiditatea gravă a bolii.

Pentru a reduce la minimum riscurile, titularul autorizației de introducere pe piață a propus să elimine toate indicațiile care necesită tratament prelungit cu doze mari, de exemplu, micoze sistemice care necesită tratament timp de 6 luni sau mai mult, ținând cont că hepatotoxicitatea a fost raportată de obicei după expunerea cumulativă îndelungată la ketoconazol, și să limiteze indicațiile la *Malassezia*

folliculitis, *Tinea capitis* și candidozele cutaneo-mucoase cronice la pacienți care fie au dezvoltat intoleranță, fie nu au răspuns la tratamentul antifungic oral și/sau intravenos alternativ.

Printre alte activități de reducere la minimum a riscurilor propuse de titularul autorizației de introducere pe piață s-au numărat limitarea prescrierii la medicii cu experiență în tratamentul bolilor fungice cutanate rare și al subseturilor rare ale bolilor fungice comune, limitarea utilizării: perioade scurte de tratament și numai tratamentul agenților patogeni infecțioși sensibili (*Candida*) și îmbunătățirea comunicării cu privire la riscuri.

După analizarea tuturor datelor prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață, în opinia CHMP, activitățile de reducere la minimum a riscurilor nu au fost adecvate pentru a reduce riscurile la un nivel acceptabil, ținând cont de restricțiile și avertismentele deja adoptate. De asemenea, s-a considerat că nicio utilizare restricționată nu ar putea fi fundamentată în mod adecvat.

La solicitarea CHMP, a avut loc o reuniune a grupului consultativ științific (SAG) pentru medicamente antiinfecțioase, la 3 septembrie 2012. Experților li s-a solicitat să dezbată orice indicație limitată în care raportul beneficiu-risc ar putea fi considerat pozitiv în arsenalul terapeutic curent și, în special, indicația limitată propusă de titularul autorizației de introducere pe piață. Experții au fost de acord în unanimitate că nu există nicio dovadă științifică care să susțină propunerea indicației revizuite făcută de titularul autorizației de introducere pe piață.

În opinia SAG, nu există date care să susțină eficacitatea ketoconazolului atunci când alte tratamente (inclusiv alți azoli) au eșuat sau când a fost detectată rezistență. Într-adevăr, SAG a considerat că se preconizează ca activitatea noilor antifungice sistemice să fie superioară celei a ketoconazolului. În plus, experții nu ar putea să prevadă cu ușurință utilitatea ketoconazolului atunci când este detectată rezistența la medicamentul (medicamentele) din clasă, deoarece rezistența încrucișată este frecventă și lipsesc dovezile cu privire la sensibilitatea potențială la ketoconazol atunci când apare rezistența la alți azoli. În plus, testele pentru sensibilitatea la ketoconazol nu sunt disponibile în comerț.

De asemenea, SAG a considerat că profilul farmacocinetic/farmacodinamic al ketoconazolului prezintă limitări similare cu ale celorlalte tratamente sistemice antifungice (de exemplu, absorbție limitată, distribuție), iar profilul interacțiunii medicamentoase ar putea fi chiar inferior.

Toți experții au fost de acord că profilul de siguranță al ketoconazolului a fost inferior în comparație cu al altor tratamente sistemice antifungice și nu există nicio dovadă că acesta ar reprezenta o opțiune atunci când alți azoli nu sunt tolerați. În final, SAG a recunoscut că ketoconazolul ar putea fi utilizat probabil ca ultimă opțiune de tratament în unele cazuri foarte rare. Totuși, experții au fost de acord în unanimitate că aceste cazuri au fost mai mult anecdotice și că nu a fost disponibilă nicio dovadă științifică pentru a susține această revendicare. În plus, utilizarea ketoconazolului în acele cazuri ar necesita probabil un tratament pe termen lung sau repetat, ceea ce ar reprezenta un motiv de îngrijorare pentru SAG dat fiind profilul hepatotoxic al compusului.

Deși au fost recunoscute eforturile companiei de a fundamenta utilizarea ketoconazolului în tratamentul de salvare al altor azoli în infecțiile fungice superficiale, cazurile au fost limitate și nu au putut să stabilească în mod adecvat beneficiul medicamentului în tratamentul de salvare astfel cum a fost revendicat de companie.

În plus, indicațiile revendicate se referă la infecțiile fungice superficiale care se limitează în principal la piele (de asemenea, la mucoase pentru candidoza cutaneo-mucoasă cronică) și, deși povara/inconvenientul social al acestui tip de infecții nu este negat(ă), faptul că acestea sunt în cea mai mare parte benigne trebuie, de asemenea, pus în balanță *per se* cu nivelul hepatotoxicității medicamentului.

Ținând cont de toate cele de mai sus, CHMP nu a putut identifica niciun caz care ar putea justifica expunerea pacientului la nivelul de hepatotoxicitate al ketoconazolului cu administrare orală.

Concluzie generală

Comitetul nu a putut identifica o infecție fungică în care nivelul hepatotoxicității medicamentului ar putea fi contrabalansat de un beneficiu fundamentat adecvat și, prin urmare, a concluzionat că beneficiile ketoconazolului cu administrare orală în tratamentul tuturor indicațiilor antifungice enumerate mai sus nu sunt mai mari decât riscurile asociate.

Pe baza acestor concluzii, comitetul a recomandat suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate produsele care conțin ketoconazol cu administrare orală.

Pozițiile divergente sunt prezentate în apendicele III.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață

Întrucât

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru produsele care conțin ketoconazol cu administrare orală;
- comitetul a analizat toate datele disponibile privind eficacitatea și siguranța medicamentelor care conțin ketoconazol cu administrare orală, în special datele în legătură cu riscul de hepatotoxicitate furnizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, în scris și în explicațiile verbale;
- comitetul a considerat că datele disponibile obținute din studii preclinice, studii clinice, raportări de cazuri ulterior introducerii pe piață, studii farmaco-epidemiologice și literatura de specialitate publicată au demonstrat că utilizarea produselor care conțin ketoconazol cu administrare orală este asociată cu un risc crescut de hepatotoxicitate gravă, cel mai bine demonstrat de evaluările cauzalității cazurilor de hepatotoxicitate letale/cu potențial letal;
- comitetul nu a putut identifica o infecție fungică în care nivelul hepatotoxicității medicamentului ar putea fi contrabalansat de un beneficiu fundamentat adecvat; comitetul a remarcat că în prezent sunt disponibile alternative pentru tratamentul infecțiilor fungice;
- comitetul nu a putut identifica nicio măsură suplimentară adecvată pentru reducerea riscurilor asociate ketoconazolului cu administrare orală ca tratament antifungic la un nivel acceptabil.

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produsele care conțin ketoconazol cu administrare orală nu este favorabil în tratamentul infecțiilor fungice.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate medicamentele menționate în Anexa I.

Condițiile pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de introducere pe piață sunt prevăzute în Anexa III.