

## **Prilog II**

### **Znanstveni zaključci i razlozi za suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

### Opći sažetak znanstvenog vrednovanja lijeka lijekova za peroralnu primjenu koji sadrže ketokonazol (pogledajte Prilog I)

Ketokonazol je prvi put odobren u obliku tableta i suspenzije za peroralnu primjenu u prosincu 1980. godine. Nakon toga uslijedila je registracija farmaceutskih oblika poput kreme/masti/šampona. Trenutno vrednovanje nije uključivalo topikalne oblike.

U Europi su peroralne formulacije ketokonazola trenutno odobrene u 20 država članica kao i u na Islandu i u Norveškoj. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet povučena su od strane nositelja odobrenja u nekoliko država članica iz komercijalnih razloga i samo je formulacija tableta od 200 mg još uvijek dostupna u EGP. Ketokonazol 20 mg/ml peroralna suspenzija i ketokonazol 100 mg tablete nisu više odobrene u državama članicama EGP.

U Europskoj uniji, indikacije odobrena za lijekove koji sadrže ketokonazol variraju između država članica. Terapijske indikacije uključene u trenutnu verziju Ključnih podataka tvrtke (CCDS) originatorova lijeka su sljedeće:

*Infekcije kože, kose i sluznice izazvane dermatofitima i/ili kvascima koje se ne mogu liječiti topikalno zbog mjesta ili stupnja lezije ili duboke infekcije kože.*

- *Dermatofitoze*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- *Kutana kandidoza*
- *Kronična mukokutana kandidoza*
- *Orafaringealna i ezofagealna kandidoza*
- *Kronična, rekurentna vaginalna kandidoza*

*Sistemske gljivične infekcije.*

*Ketokonazol ne prodire dobro u središnji živčani sustav. Stoga se gljivični meningitis ne smije liječiti peroralnim ketokonazolom.*

- *Parakokcidiomikoza*
- *Histoplazmoza*
- *Kokcidiomikoza*
- *Blastomikoza*

Preporuke o doziranju u odraslih uvelike su dosljedne širom država članica, pri 200 mg po danu što se može povećati na 400 mg u slučajecima kada nema odgovarajućeg odgovora. U djece su preporuke o doziranju također uvelike dosljedne sa 100 mg dnevno za djecu težine 15 do 30 kg te pri istoj dozi kao i za odrasle za djecu težu od 30 kg.

Trajanje liječenja varira od 5 uzastopnih dana (vaginalna kandidoza) do 6 mjeseci za sistemske gljivične infekcije kao što je parakokcidiomikoza i histoplazmoza.

U 2011. godini procjena provedena od strane francuskih nadležnih državnih tijela zaključila je da spontana izvješća i literaturini podaci ukazuju da je peroralni ketokonazol povezan s visokom razinom jetrene toksičnosti. Čini se da je razina viša od one uočene s drugim antifungicima.

Od 1985. do 2000. godine oko stotinu slučajeva jetrenih poremećaja s peroralnim ketokonazolom prijavljeni su mreži francuskih regionalnih centara za farmakovigilanciju, uključujući i druge nespecificirane jetrene slučajeve, toksični hepatitis, citolitički hepatitis, kolestatski hepatitis, zatajenje jetre.

Pored toga, pregledom literaturnih podataka nađeno je više od 100 publikacija povezanih s hepatotoksičnosti ketokonazola. Karakteristike akutnih ozljeda uglavnom su uključivale citolizu i mogu uzrokovati ozbiljne ishode uključujući i transplantaciju jetre. U nekim je slučajevima zabilježeno ponovno uvođenje ketokonazola u terapiju s pozitivnim učincima. U literaturi je incidencija akutnih ozljeda promjenjiva i varira od 1/2 000 izloženih bolesnika do 12%.

Pored toga, na temelju procjena iz literature, čini se da je ketokonazol jedini sredstvo protiv gljivica povezano s razvojem kroničnog hepatitisa i ciroze.

U svjetlu navedenog, francuska je Agencija smatrala u lipnju 2011. da je omjer dobiti i rizika za peroralni ketokonazol negativan, suspendirala postojeća odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Francuskoj i obavijestila zdravstvene djelatnike i javnost o svojim zaključcima. Usporedno s tim, 1. srpnja 2011. godine Francuska je potaknula procjenu u skladu s člankom 31 Direktive 2001/83/EZ i njenim izmjenama. Od CHMP-a se tražilo da dadne svoje mišljenje o tome da li odobrenja za stavljanje lijekova u promet koji sadrže ketokonazol za peroralnu primjenu i povezana imena treba odrćati, izmijeniti, suspendirati ili povući.

## **Sigurnost**

Kako bi se procijenila opća sigurnost ketokonazola, procijenjene su određene informacije i nekliničkih ispitivanja, kliničkih ispitivanja, spontaniz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, farmako-epidemioloških ispitivanja i objavljenje literature. Posebna pozornost posvećena je pitanju hepatotoksičnosti.

Rezultati iz nekliničkih ispitivanja toksičnosti ukazala su na jetru i endokrini sustav kao primarne ciljne organe. Nositelji odobrenja intenzivno su raspravljali o mehanizmu hepatotoksičnosti koji je široko poduprt literaturnim podacima od 1986. do 2007. godine. Identificirano je nekoliko potencijalnih mehanizama ove toksičnosti ali nesigurnost je i dalje prisutna.

Klinička sigurnost peroralnog ketokonazola procijenjena je u 4 735 ispitanika tableta ketokonazola (ili suspenzije) u 92 klinička ispitivanja koje je naručio proizvođač, koji su se primjenjivali ili za liječenje različitih gljivičnih infekcija u bolesnika ili na zdravim dobrovoljcima. Na temelju ove analize, istaknuti rizik u smislu standardnih korištenih kategorija učestalosti u Sažetku opisa svojstava lijeka (SmPCs), bio je „Često“ ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) za bilo koji nenormalni test jetrene funkcije i „Rijetko“ ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ) za hepatitis i/ili žuticu.

Kumulativno pretraživanje od 15. srpnja 2011. godine na nuspojave koje su kodirane u sustavu MedDRA (verzija 14.0) standardnim pojmovima (PTs) navedenim u standardiziranim MedDRA upitima (SMQ) kao jetrni poremećaji (široki pojam) dohvatilo je 1 512 slučajeva od kojih su 1 505 slučajeva bili dio pod-SMQ jetrenih poremećaja povezanih s lijekom (iscrpano pretraživanje isključilo je događaje koji nisu bili povezani s lijekovima poput prirodnih poremećaja infekcija, ovisnosti o alkoholu i događaja povezanih s trudnoćom).

Od tih 1 505 zanimljivih slučajeva njih 880 (58%) bili su medicinski potvrđeni ozbiljni slučajevi od kojih 18 njih opasnih po život nije predstavljalo zbunjujuće faktore i stoga su podržavali uzročnu ulogu ketokonazola. Sedam po život opasnih slučajeva prijavljeno je s događajima koji su datirali nakon 2006. tj. nakon ažuriranja CCDS-a koji je sadržavao značajne revzije povezane s hepatotoksičnosti.

Incidencija simptomatskih jetrenih reakcija u postavljanju liječenja peroralnim ketokonazolom procijenjena je u nekoliko epidemioloških ispitivanja na između 1/10 000 i 1/15 000 pacijenata.

Pregled literature i podataka nakon stavljanja lijeka u promet koje su predali nositelji odobrenja pokazao je da je

- hepatotoksičnost s primjenom ketokonazola prijavljena je pri dnevnoj dozi od 200 mg (medijan) što je preporučena dnevna doza;

- incidencija i ozbiljnost hepatotoksičnosti povezane s upotrebom peroralnog ketokonazola je viša od upotrebe drugih antifungalnih lijekova u liječenju površinskih, supkutanih i sistemskih gljivičnih infekcija s najvišom grubom stopom incidencije po 10 000 bolesnika za akutnu zljedu jetre između ostalih antifungika i s njihovom upotrebom povezanog razvoja kroničnog hepatitisa i ciroze (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999);

- nastup hepatotoksičnosti s ketokonazolom obično se događa između 1 i 6 mjeseci nakon početka liječenja (55% slučajeva kad je nastup događaja bio dokumentiran) ali također treba biti prijavljen ranije od mjesec dana (uključujući nekoliko dana) nakon početka liječenja (35% slučajeva kad je nastup događaja bio dokumentiran);

Zaključeno je da rezultati trenutne analize svih slučajeva potencijalne hepatotoksičnosti s lijekovima koji sadrže peroralni ketokonazol potvrđuju rizik od ozbiljne hepatotoksičnosti povezane s upotrebom peroralnog ketokonazola što se najbolje očituje procjenama uzročne povezanosti smrtonosnih/po život opasnih slučajeva hepatotoksičnosti.

## **Djelotvornost**

Nositelj odobrenja predao je detaljno izvješće koje ispituje djelotvornost peroralnog ketokonazola za odobrene indikacije.

Općenito gledano, rezultati kliničkih ispitivanja koji su predani kako bi poduprli djelotvornost peroralnog ketokonazola bili su ograničeni, a sama ispitivanja nisu provedena u skladu s važećim smjernicama. Problem nije umanjen jer se ketokonazol nije koristio kao djelatni usporedni lijek za novije lijekove od 2001. godine.

Ispitivanja djelotvornosti ketokonazola na *Malassezia folliculitis*, *Pityriasis versicolor*, *Tinea Capitis* i *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* te *Tinea Manuum* bila su nedostatna.

Također nije bilo dovoljno podataka koji bi poduprli ili pobili dobrobit bilo kojeg lijeka protiv gljivica u liječenju kandidijaze, a rezultati ispitivanja djelotvornosti ketokonazola koje su predali nositelji odobrenja za druge vrste roda *Candida* bili su ograničeni.

S obzirom na razinu djelotvornosti i njegovu slabu distribuciju u središnjem živčanom sustavu, upotreba ketokonazola u sistemskim mikozama može izložiti pacijenta suboptimalnom liječenju kako se to tumači u terapijskim smjernicama.

Nositelj odobrenja predložio je povlačenje svih indikacija koje zahtijevaju produženo liječenje pri višim dozama, primjerice sistemske mikoze koje zahtijevaju liječenje tijekom 6 mjeseci ili dulje uzimajući u obzir činjenicu da je hepatotoksičnost prijavljena nakon intenzivnog kumulativnog izlaganja ketokonazolu te kako bi ograničio indikacije na vrste *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* i kroničnu mukokutanu kandidijazu u bolesnika koji su ili razvili intoleranciju ili nisu reagirali na alternativnu peroralnu i/ili intravensku antifungalnu terapiju. Da bi dokazali djelotvornost ketokonazola u ovim indikacijama, nositelj odobrenja predao je ukupno 40 slučajeva, od kojih su se 19 temeljili na kliničkim posjetama dva liječnika koji su voili registar takvih bolesnika a 21 slučaj temeljo se na pregledu literature. Svih 5

osim bolesnika s *Tinea capitis* (nije bilo slučajeva infekcije vrstom *Malassezia folliculitis*) reagirali su na kroničnu mukokutanu kandidijazu (n=16). Štoviše, ti slučajevi izvedeni su iz starih publikacija (od 1980. do 1986. godine) dok se promjene mogu očekivati u liječenju bolesnika tijekom više od 25 godina. Potrebno je napomenuti da je ketokonazol dostupan od 1982 godine, a flukonazol i itrakonazol postali su dostupni kasnije u devedesetima.

## Omjer dobrobiti i rizika

Potencijal za hepatotoksičnost je klasa učinka azolnih lijekove protiv gljivica i već je odavno prijavljena za ketokonazol u brojnim nekliničkim i kliničkim referencama.

Rezultati trenutne analize svih slučajeva potencijalne hepatotoksičnosti s peroralnim lijekovima koji sadrže ketokonazol potvrdili su rizik od ozbiljne hepatoksičnosti povezan s upotrebom peroralnog ketokonazola koji se najbolje dokazuje procjenama uzročne povezanosti smrtonosnih/po život opasnih slučajeva hepatotoksičnosti.

Analiza je također pokazala da je upotreba peroralnog ketokonazola povezana s najvišom grubom stopom incidencije po 10 000 bolesnika za akutne ozljede jetre između ostalih peroralnih lijekova protiv gljivica kao i s razvojem kroničnog hepatitisa i ciroze.

Još uvijek ostaju nedoumice glede mehanizma jetrene toksičnosti ketokonazola. S obzirom da nisu podastri rezultati dodatnih ispitivanja, hipoteza da je visoka kumulativna doza ketokonazola mogući čimbenik rizika za razvoj ozbiljne hepatotoksičnosti nije se mogla održati u ovom stadiju.

Općenito, iako je hepatotoksičnost učinak klase azola, kvantitativni i kvalitativni aspekti hepatotoksičnosti ketokonazola su posebice važni.

Dobrobiti i rizici peroralnog ketokonazola dermatofitoza (Tinea Capitis, Tinea Barbae, Tinea Corporis, Tinea Cruris, Tinea Pedis i Tinea Manuum) Pityriasis Versicolor, Malassezia folliculitis, infekcije zbog vrsta Candida, kutane kandidijaze, kronične mukokutane kandidoze, orofaringelane kandidoze, oesofagealne kandidoze, kronične, rekurentne vulvovaginalne kandidoze, sistemskih mikoza (parakokcidiomikoza, histoplazmoza, kokcidiomikoza, blastomikoza) ocijenjene su od strane nositelja odobrenja koji su zaključili da ketokonazol ima prihvatljivi sigurnosni profil kad se koristi u niskoj dozi za kratka razdoblja liječenja benignih bolesti ali da njegova upotreba pri visokim dozama za produljena razdoblja liječenja može se podržati samo tamo gdje je postojala dobra djelotvornost, a rizici od hepatoksičnosti nadmašeni su mortalitetom i ozbiljnom morbidnošću bolesti.

Kako bi se minimizirali rizici, nositelje odobrenja je predložio eliminaciju ovih indikacija koje zahtijevaju produljeno liječenje pri višim dozama, primjerice sistemske mikoze koje zahtijevaju liječenje od 6 mjeseci ili dulje, uzimajući u obzir da je hepatotoksičnost obično prijavljivana nakon intenzivnog kumulativnog izlaganja ketokonazolu i da bi se ograničile indikacije za Malasseziu folliculitis, Tinea capitis i kronične mukokutane kandidijaze u bolesnika koji su ili razvili intoleranciju ili koji nisu reagirali na alternativne peroralne i/ili intravenske lijekove protiv gljivica.

Od ostalih aktivnosti minimizacije rizika koje je predložio nositelj odobrenja bile su ograničenja propisivanja od strane liječnika iskusnih u liječenju rijetkih kožnih, gljivičnih bolesti i rijetkih podnizova čestih gljivičnih bolesti te ograničenje upotrebe: kratka trajanja liječenja i liječenje samo patogeno podložnih infekciji (Candida) te pojačana komunikacija o rizicima.

CHMP, uzimajući u obzir podatke predane od strane nositelja odobrenja smatrao je da je predložene aktivnosti minimizacije rizika nisu odgovarajuće za smanjenje rizika na prihvatljivu razinu uzimajući u obzir već postojeća ograničenja i upozorenja. Također se smatralo da nije moguće na odgovarajući način potvrditi ograničenu potvrdu.

Na zahtjev CHMP-a, održan je sastanak Antiinfektivne znanstvene, savjetodavne skupine (SAG) 3. rujna 2012. godine. Od stručnjaka se tražilo da rasprave bilo koju ograničenu indikaciju kod koje bi se omjer dobrobiti i rizika mogao smatrati pozitivnim u trenutno dostupnim terapijama te posebice s obzirom na ograničenu indikaciju koju je predložio nositelj odobrenja. Stručnjaci su se jednoglasno

složili da nema znanstvenog dokaza koji bi podržao prijedlog revidiranih indikacija od strane nositelja odobrenja.

SAG je smatrao da ne postoje podaci koji bi podržali djelotvornost ketokonazola kad druge terapije nisu uspjele (uključujući i druge azole) ili kad je uočena rezistencija. I uistinu SAG je smatrao da se očekuje da aktivnost novijih sistemskih lijekova protiv gljivica bude superiorna u odnosu na ketokonazol. Osim toga, stručnjaci ne bi mogli jednostavno predvidjeti iskoristivost ketokonazola kada je rezistencija na lijek(ove) te klase koja je uočena kao križna rezistencija česta i postoji manjak dokaza o potencijalnoj susceptibilnosti na ketokonazol kad se događa rezistencija na druge azole. Štoviše, testovi na podložnost ketokonazolu nisu dostupni na tržištu.

SAG je također smatrao da farmakokinetički/farmakodinamički profil ketokonazola prikazuje slična ograničenja s obzirom na liječenje drugim sistemskim antifungicima (tj. ograničena apsorpcija, distribucija), a profil interakcija između lijekova mogao bi biti čak i gori.

Stručnjaci su zaključili da je profil sigurnosti ketokonazola bio gori od drugih sistemskih antifungika te da nema dokaza da bi ketokonazol mogao predstavljati opciju kada bolesnik ne podnosi druge ketokonazole. Naposljetku, SAG je potvrdio da bi se ketokonazol mogao koristiti kao posljednja opcija liječenja u nekim vrlo rijetkim slučajevima. Međutim, stručnjaci su se jednoglasno složili da ti slučajevi nisu bili potvrđeni i da nije bio dostupan znanstveni dokaz koji bi podržao ovu tvrdnju. Osim toga, upotreba ketokonazola u tim slučajevima vjerojatno će zahtijevati dugoročno ili ponovljeno liječenje koje bi moglo biti razlog za zabrinutost za SAG s obzirom na profil hepatotoksičnosti ketokonazola.

Iako su potvrđeni naponi tvrtke da potvrdi upotrebu ketokonazola u terapiji spašavanja (kao posljednji izbor) ili drugih azola u površinskim infekcijama pluća, serije slučajeva bile su ograničene i nisu se mogle na odgovarajući način dodijeliti dobrobiti lijeka u terapiji spašavanja kako je to tvrdila tvrtka.

Pored toga, navedene indikacije odnose se na površinske gljivične infekcije koje su uglavnom ograničene na kožu (kao i na sluznice za CMC) i dok se ne poriče društveni teret/neprikladnost ovog tipa infekcija, činjenica da su uglavnom dobroćudne također se mora sama po sebi uravnotežiti s razinom hepatotoksičnosti lijeka.

Uzimajući u obzir sve navedeno, CHMP nije mogao identificirati nijednu situaciju koja bi mogla opravdati izlaganje bolesnika razinama hepatotoksičnosti peroralnog ketokonazola.

### **Opći zaključak**

Povjerenstvo nije moglo identificirati gljivične infekcije pri kojima bi razina hepatotoksičnosti lijeka mogla biti uravnotežena s potvrđenom dobrobiti i stoga je zaključilo da prethodno navedene dobrobiti peroralnog ketokonazola u liječenju svih antifungalnih indikacija ne nadmašuju rizike.

Na temelju ovih zaključaka, Povjerenstvo je preporučilo suspenziju odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova za peroralnu primjenu koji sadrže ketokonazol.

U prilogu III prikazana su različita stajališta.

### **Razlozi za suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

S obzirom na navedeno

- Povjerenstvo je razmatralo postupak u skladu s člankom 31 Direktive 2001/83/EZ za lijekove za peroralnu primjenu koji sadrže ketokonazol.

- Povjerenstvo je pregledalo sve dostupne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijekova koji sadrže ketokonazol za peroralnu primjenu, a posebice podatke povezane s rizikom od hepatotoksičnosti koje su osigurali nositelji odobrenja napismeno i usmeno;
- Povjerenstvo je smatralo da podaci dostupni iz nekliničkih ispitivanja, kliničkih ispitivanja, spontanih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, farmako-epidemioloških ispitivanja lijekova i objavljene literature pokazali su da je upotreba peroralnih lijekova koji sadrže ketokonazol povezana s povećanim rizikom od ozbiljne hepatotoksičnosti koja je najbolje dokazana procjenom uzročne povezanosti smrtonosnih/po život opasnih slučajeva hepatotoksičnosti;
- Povjerenstvo nije moglo identificirati gljivičnu infekciju pri kojoj bi se razina hepatotoksičnosti lijeka mogla uravnotežiti na odgovarajući način s potvrđenom dobrobiti; Povjerenstvo je zabilježilo da trenutno postoje dostupne alternative za liječenje gljivičnih infekcija;
- Povjerenstvo nije moglo identificirati nikakve daljnje odgovarajuće mjere smanjenja rizika od ketokonazola za peroralnu upotrebu u liječenju gljivičnih infekcija na prihvatljivu razinu.

Povjerenstvo je posljedično zaključilo da je omjer dobrobiti i rizika lijekova koji sadrže peroralni ketokonazol nije povoljan u liječenju gljivičnih infekcija.

Stoga u skladu s člankom 116 Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove koji su navedeni u prilogu I.

Uvjeti za skidanje suspenzije odobrenja za stavljanje lijeka u promet opisani su u Prilogu III.