

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo ketokonazol (glejte Prilogo I)

Ketokonazol je bil prvič registriran decembra 1980 v obliki tablet in peroralne suspenzije. Temu je sledila registracija topičnih farmacevtskih oblik, kot so krema/mazilo/zdravilni šampon. Topične oblike niso vključene v pričujoči pregled.

V Evropi so peroralne formulacije ketokonazola trenutno odobrene v 20 državah članicah ter na Islandiji in Norveškem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je umaknil dovoljenja za promet z zdravilom v več državah članicah zaradi poslovnih razlogov, zato je v prostoru EGP na voljo samo še formulacija 200-miligramske tablete. Ketokonazol 20 mg/ml peroralna suspenzija in ketokonazol 100 mg tableta nista več odobreni v nobeni državi članici EGP.

V EU se indikacije, odobrene za zdravila, ki vsebujejo ketokonazol, med državami članicami lahko razlikujejo. Terapevtske indikacije, vključene v trenutno različico krovnega dokumenta farmacevtske družbe (Company Core Data Sheet – CCDS) za originatorsko zdravilo, so naslednje:

okužbe kože, las in sluznice, ki jih povzročajo dermatofiti in/ali glivice, ki jih ni mogoče zdraviti topično zaradi mesta ali obsega lezije ali globoke kožne okužbe.

- *dermatofitija,*
- *pityriasis versicolor,*
- *malassezia folliculitis,*
- *kandidoza kože,*
- *kronična mukokutana kandidoza,*
- *orofaringealna in ezofagealna kandidoza,*
- *kronična, ponavljajoča se vaginalna kandidoza,*

sistemske glivične okužbe,

Ketokonazol slabo prodira v osrednje živčevje, zato se glivični meningitis ne sme zdraviti s peroralnim ketokonazolom.

- *južnoameriška blastomikoza,*
- *histoplazmoza,*
- *kokcidiodomikoza,*
- *blastomikoza.*

Priporočila za odmerjanje pri odraslih so večinoma usklajena v vseh državah članicah, tj. 200 mg na dan, kar se lahko poveča na 400 mg, če ne pride do zadostnega odziva. Tudi pri otrocih so priporočila za odmerjanje splošno usklajena, tj. 100 mg na dan pri otrocih s telesno maso od 15 do 30 kg, odmerek pri otrocih s telesno maso, večjo od 30 kg, pa je enak kot pri odraslih.

Trajanje zdravljenja je od 5 zaporednih dni (vaginalna kandidoza) do 6 mesecev pri sistemskih glivičnih okužbah, kot sta južnoameriška blastomikoza in histoplazmoza.

Leta 2011 je pregled, ki ga je opravil francoski nacionalni pristojni organ, pokazal, da spontana poročila in podatki iz literature kažejo, da je peroralni ketokonazol povezan s visoko stopnjo jetrne toksičnosti. Stopnja tveganja je videti večja kot pri drugih antimikotikih.

Od leta 1985 do 2010 so francoskim regionalnim centrom za farmakovigilanco poročali o približno sto primerih jetrnih bolezni, povezanih s peroralnim ketokonazolom, vključno s hepatitisom

(neopredeljenim), toksičnim hepatitisom, citolitičnim hepatitisom, holestatskim hepatitisom, jetrno odpovedjo.

Poleg tega je pregled literature odkril več kot 100 publikacij, povezanih s hepatotoksičnostjo ketokonazola. Za akutne poškodbe je bila večinoma značilna citoliza, ki lahko povzroči resne izide, vključno s presaditvijo jeter. V nekaterih primerih so opazili pozitivno provokacijo. V literaturi je incidenca akutnih poškodb različna, saj je bil njen razpon od 1/2000 izpostavljenih bolnikov do 12 %.

Poleg tega je bilo na podlagi pregleda literature videti, da je ketokonazol edini antimikotik, povezan z razvojem kroničnega hepatitisa in ciroze.

Glede na zgornje podatke je francoska agencija leta 2011 menila, da je razmerje med tveganji in koristmi peroralnega ketokonazola negativno, začasno umaknila obstoječa dovoljenja za promet z zdravilom v Franciji in zdravstvene delavce in javnost obvestila o svojih sklepih. Vzporedno je Francija 1. julija 2011 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kot je bila spremenjena. Odbor CHMP je zaprosila, naj poda svoje mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili za peroralno uporabo, ki vsebujejo ketokonazol, in povezanimi imeni, ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo.

Varnost

Za namene vrednotenja splošne varnosti ketokonazola so ocenili zadevne podatke iz predkliničnih študij, kliničnih preskušanj, spontanih poročil o primerih v obdobju trženja zdravila, farmakoepidemioloških študij in objavljene literature. Posebno pozornost so namenili vprašanju hepatotoksičnosti.

Rezultati iz predkliničnih študij toksičnosti so pokazali, da sta primarna ciljna organa jetra in endokrini sistem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izčrpno preučil mehanizem hepatotoksičnosti, kar je obširno podprl s podatki iz literature, objavljene med letoma 1986 in 2007. Ugotovili so več potencialnih mehanizmov za to toksičnost, vendar so še vedno prisotne nejasnosti.

Klinično varnost peroralnega ketokonazola so ocenili pri 4 735 preskušancih v 92 kliničnih preskušanjih, ki jih je financirala farmacevtska družba, s tabletami (ali suspenzijo) ketokonazola, ki so se uporabljale za zdravljenje različnih glivičnih okužb pri bolnikih ali zdravih prostovoljcih. Na podlagi te analize je bilo tveganje pri ocenjeni vrednosti v skladu z običajnimi kategorijami za pogostnost v povzetku glavnih značilnosti zdravila „pogosto“ ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) za kateri koli nenormalni rezultat preiskave jetrnega delovanja ter „redko“ ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) za hepatitis in/ali zlatenico.

Kumulativna preiskava za neželene učinke, razvrščene po prednostnih izrazih MedDRA (različici 14.0), navedenih pri jetrnih boleznih (razširjen pojem) po SMQ (Standardised MedDRA Queries), ki je vključevala čas do 15. julija 2011, je ugotovila 1 512 primerov, od katerih jih je bilo 1 505 z zdravilom povezanih jetrnih boleznih po pod-SMQ (izčrpna preiskava, ki je izključila dogodke, ki niso povezani z zdravilom, kot so kongenitalni dogodki, okužba ter z alkoholom in nosečnostjo povezani dogodki).

Od 1 505 primerov zanimanja jih je bilo 880 (58 %) medicinsko validiranih kot resnih. Od teh 18 smrtno nevarnih primerov ni vključevalo nobenih sočasnih dejavnikov, zato podpirajo vzročno vlogo ketokonazola. O sedmih smrtnih/smrtne nevarnih primerih so poročali po letu 2006, tj. po posodobitvi CCDS, ki je vsebovala obsežne revizije glede hepatotoksičnosti.

V številnih epidemioloških študijah so ocenili, da je incidenca simptomatskih jetrnih reakcij pri zdravljenju s peroralnim ketokonazolom od 1/10 000 do 1/15 000 bolnikov.

Pregled podatkov iz literature in obdobja trženja zdravila, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je pokazal, da

- so o hepatotoksičnosti ob uporabi ketokonazola poročali pri dnevnem odmerku 200 mg (mediana), ki je priporočeni dnevni odmerek;

- sta incidenca in resnost hepatotoksičnosti, povezane z uporabo peroralnega ketokonazola, večji kot pri uporabi drugih antimikotikov pri zdravljenju površinskih, subkutanih in sistemskih glivičnih okužb, z največjo grobo incidenco na 10 000 bolnikov za akutno jetrno poškodbo med drugimi peroralnimi antimikotiki, njegova uporaba pa je prav tako povezana z razvojem kroničnega hepatitisa in ciroze (Chien in sod. 1997; Garcia in sod. 1999);

- se hepatotoksičnost ob uporabi ketokonazola navadno pojavi od 1 do 6 mesecev po uvedbi zdravljenja (55 % primerov, pri katerih so dokumentirali čas pojava), vendar so o njej poročali tudi v manj kot 1 mesecu (vključno z nekaj dnevi) po uvedbi zdravljenja (35 % primerov, pri katerih so dokumentirali čas pojava).

Sklenili so, da rezultati trenutne analize vseh primerov morebitne hepatotoksičnosti ob uporabi peroralnih zdravil, ki vsebujejo ketokonazol, potrjujejo tveganje resne hepatotoksičnosti, povezane z uporabo peroralnega ketokonazola, kar je najbolje pokazala ocena vzročnosti smrtnih/smrtno nevarnih primerov hepatotoksičnosti.

Učinkovitost

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podrobno poročilo o učinkovitosti peroralnega ketokonazola pri odobrenih indikacijah.

Na splošno so bile klinične študije, predložene kot podpora za učinkovitost peroralnega ketokonazola, omejene in niso bile izvedene v skladu s trenutnimi smernicami. Težave niso zmanjšali, saj ketokonazol ni uporabljan kot primerjalna zdravilna učinkovina pri novejših zdravilih od leta 2001.

Študije učinkovitosti ketokonazola proti *Malassezia folliculitis*, *Pityriasis versicolor*, *Tinea Capitis* ter *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* in *Tinea Manuum* so omejene.

Prav tako ni zadostnih dokazov, s katerimi bi lahko potrdili ali ovrgli korist katerega koli antimikotika pri zdravljenju kandidoze, študije o učinkovitosti ketokonazola proti *Candida spp.*, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pa so omejene.

Glede na stopnjo učinkovitosti in slabo porazdelitev v osrednjem živčevju lahko uporaba ketokonazola pri sistemskih mikozah bolnike izpostavi suboptimalni obravnavi, kot je razloženo v terapevtskih smernicah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal umik vseh indikacij, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki, npr. sistemske mikoze, ki zahtevajo vsaj 6-mesečno zdravljenje, pri čemer je upošteval, da so o hepatotoksičnosti navadno poročali po obsežni kumulativni izpostavitvi ketokonazolu, in omejitev indikacij na *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* ter kronično mukokutano kandidozo pri bolnikih, pri katerih se je razvila intoleranca ali pa se niso odzvali na drugo peroralno in/ali i.v. antimikotično zdravljenje. Kot dokaz za učinkovitost ketokonazola pri teh indikacijah je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil skupno 40 primerov, od katerih jih je 19 temeljilo na kliničnih obiskih pri dveh zdravnikih, ki sta vodila register teh bolnikov, 21 pa na pregledu literature. Vsi primeri, razen 5 primerov *tinea capitis*, so ustrezali kronični mukokutani kandidozi (n = 16) (primera *Malassezia folliculitis* ni bilo). Ti primeri izhajajo iz starih publikacij (od 1980 do 1986), medtem ko se pričakuje, da je v več kot 25 letih prišlo do sprememb v obravnavi bolnikov.

Treba je omeniti, da je ketokonazol na voljo od leta 1982, flukonazol in itrakonazol pa so začeli tržiti v 90. letih 20. stoletja.

Razmerje med tveganji in koristmi

Potencial za hepatotoksičnost je učinek razreda azolnih antimikotikov, o njem pa že dolgo poročajo tudi v številnih predkliničnih in kliničnih študijah s ketokonazolom.

Rezultati trenutne analize vseh primerov morebitne hepatotoksičnosti ob uporabi peroralnih zdravil, ki vsebujejo ketokonazol, potrjujejo tveganje resne hepatotoksičnosti, povezane z uporabo peroralnega ketokonazola, kar je najbolje pokazala ocena vzročnosti smrtnih/smrtno nevarnih primerov hepatotoksičnosti.

Analiza je prav tako pokazala, da je bila uporaba peroralnega ketokonazola povezana z največjo grobo incidenco na 10 000 bolnikov za akutno jetrno poškodbo med drugimi peroralnimi antimikotiki, njegova uporaba pa je prav tako povezana z razvojem kroničnega hepatitisa in ciroze.

Mehanizem hepatotoksičnosti pri uporabi ketokonazola je še vedno nejasen. Ker ni bila predložena nobena dodatna študija, hipoteze, da je velik kumulativni odmerek ketokonazola morebitni dejavnik tveganja za razvoj resne hepatotoksičnosti, v tej fazi ni bilo mogoče potrditi.

Čeprav je hepatotoksičnost učinek razreda azolnih antimikotikov, so predvsem problematični količinski in kakovostni vidiki hepatotoksičnosti ketokonazola.

Imetnik dovoljenja za promet je pregledal koristi in tveganja peroralnega ketokonazola pri dermatofitiji (*Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* in *Tinea Manuum*), *Pityriasis Versicolor*, *Malassezia folliculitis*, okužbah zaradi vrst kandidate, kandidozi kože, kronični mukokutani kandidozi, orofaringealni kandidozi, ezofagealni kandidozi, kronični ponavljajoči se vulvovaginalni kandidozi, sistemskih mikoza (južnoameriški blastomikozi, histoplazmozi, kokcidioidomikozi, blastomikozi) in ugotovil, da ima ketokonazol sprejemljiv varnostni profil, če se uporablja kratkotrajno in z majhnim odmerkom pri benignih boleznih, njegova dolgotrajna uporaba v velikih odmerkih pa je upravičena samo, če je učinkovitost velika, tveganje hepatotoksičnosti pa je manjše od tveganja umrljivosti in resne obolevnosti zaradi bolezni.

Da bi zmanjšal tveganje, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal umik vseh indikacij, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki, npr. sistemske mikoze, ki zahtevajo vsaj 6-mesečno zdravljenje, pri čemer je upošteval, da so o hepatotoksičnosti navadno poročali po obsežni kumulativni izpostavitvi ketokonazolu, in da se indikacije omejijo na *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* ter kronično mukokutano kandidozo pri bolnikih, pri katerih se je razvila intoleranca ali pa se niso odzvali na drugo peroralno in/ali i.v. antimikotično zdravljenje.

Med drugimi aktivnostmi za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bila omejitev predpisovanja na zdravnike z izkušnjami z zdravljenjem redkih glivičnih kožnih bolezni in redkih podskupin pogostih glivičnih bolezni. Omejitev uporabe: kratkotrajno zdravljenje in samo pri občutljivih patogenih (kandida) ter izboljšana komunikacija o tveganjih.

Odbor CHMP je obravnaval podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in menil, da predlagane aktivnosti za zmanjševanje tveganja niso primerne za zmanjšanje tveganja na sprejemljivo stopnjo, pri čemer je upošteval že veljavne omejitve in opozorila. Prav tako je menil, da ni mogoče zadostno utemeljiti nobene omejene uporabe.

Znanstveno svetovalna skupina za protivnetna sredstva je na pobudo odbora CHMP 3. septembra 2012 sklicala sestanek, na katerem so strokovnjaki razpravljali o omejenih indikacijah, pri katerih bi bilo lahko razmerje med tveganji in koristmi pozitivno v sklopu trenutnega armamentarija, in predvsem o

omejeni indikaciji, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Strokovnjaki so se soglasno strinjali, da ni znanstvenih dokazov, ki bi podprli predlog revidirane indikacije, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Skupina je menila, da ni podatkov, ki bi podprli učinkovitost ketokonazola, kadar so bile druge oblike zdravljenja neuspešne (vključno z drugimi azoli) ali kjer so zaznali odpornost. Skupina je celo menila, da je pričakovati, da bo učinkovitost novih sistemskih antimikotikov boljša kot pri ketokonazolu. Poleg tega strokovnjaki niso predvideli uporabe ketokonazola, kadar se ugotovi odpornost na učinkovine tega razreda, saj je navzkrižna odpornost pogosta, dokazi za morebitno občutljivost na ketokonazol, če se pojavi odpornost na druge azolne antimikotike, pa so pomanjkljivi. Poleg tega preiskave za občutljivost na ketokonazol niso na voljo na tržišču.

Skupina je prav tako menila, da farmakokinetični/farmakodinamični profil ketokonazola pomeni podobne omejitve kot druge oblike sistemskega antimikotičnega zdravljenja (tj. omejena absorpcija, porazdelitev), profil medsebojnega delovanja med zdravili pa bi bil lahko še slabši.

Vsi strokovnjaki so se strinjali, da je varnostni profil ketokonazola slabši kot pri drugih oblikah sistemskega antimikotičnega zdravljenja in da ni dokazov, ki bi podprli to možnost, kadar bolniki ne prenašajo drugih azolnih antimikotikov. Na koncu je skupina potrdila, da bi lahko ketokonazol uporabljali kot zadnjo možnost zdravljenja pri nekaterih zelo redkih primerih. Vendar so se strokovnjaki soglasno strinjali, da so ti primeri anekdotični in da ni nobenih znanstvenih dokazov, ki bi podprli to trditev. Poleg tega bi uporaba ketokonazola pri teh primerih verjetno zahtevala dolgotrajno ali večkratno zdravljenje, kar je za skupino predstavljalo težavo zaradi hepatotoksičnega profila te spojine.

Čeprav je skupina priznala prizadevanja farmacevtske družbe za utemeljitev uporabe ketokonazola kot reševalnega zdravljenja namesto drugih azolov pri površinskih glivičnih okužbah, so bili nizi primerov omejeni in niso zadostno dokazali koristi tega zdravila pri reševalnem zdravljenju, kot je trdila farmacevtska družba.

Poleg tega se navedene indikacije nanašajo na površinske glivične okužbe, ki so večinoma omejene na kožo (tudi na sluznice pri KMK). Medtem ko so upoštevali družbeno breme/nadležnost te vrste okužb, je jasno tudi, da so te večinoma benigne, zato korist zdravila ne odtehta stopnje hepatotoksičnosti zdravila.

Upoštevajoč celotno zgornje besedilo odbor CHMP ni ugotovil nobene okoliščine, ki bi upravičila izpostavitve bolnika stopnji hepatotoksičnosti ketokonazola za peroralno uporabo.

Splošni zaključek

Odbor ni ugotovil nobene glivične okužbe, pri kateri bi zadostno utemeljena korist odtehtala stopnjo hepatotoksičnosti zdravila, zato je zaključil, da koristi peroralnega ketokonazola pri zdravljenju vseh zgoraj navedenih antimikotičnih indikacijah niso večje od tveganj.

Na podlagi teh zaključkov je odbor priporočil začasni umik dovoljenj za promet z vsemi zdravili za peroralno uporabo, ki vsebujejo ketokonazol.

Različna stališča so predstavljena v Prilogi III.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo ketokonazol;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke o učinkovitosti in varnosti zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo ketokonazol, predvsem podatke, povezane s tveganjem hepatotoksičnosti, ki jih je v pisni obliki in z ustno obrazložitvijo predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor je menil, da so razpoložljivi podatki iz predkliničnih študij, kliničnih preskušanj, spontanih poročil o primerih v obdobju trženja zdravila, farmakoepidemioloških študij in objavljene literature pokazali, da je uporaba peroralnih zdravil, ki vsebujejo ketokonazol, povezana z velikim tveganjem resne hepatotoksičnosti, ki se je najboljše pokazala z ocenami vzročnosti pri smrtnih/smratno nevarnih primerih hepatotoksičnosti;
- odbor ni odkril nobene glivične okužbe, pri kateri bi zadostno utemeljena korist odtehtala stopnjo hepatotoksičnosti zdravila; odbor je izpostavil, da so trenutno na voljo druge oblike zdravljenja glivičnih okužb;
- odbor ni ugotovil nobenih dodatnih primernih ukrepov, ki bi zmanjšali tveganje pri ketokonazolu za peroralno uporabo, ki se uporablja za antimikotično zdravljenje, na sprejemljivo stopnjo;

zato je odbor sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo ketokonazol, pri zdravljenju glivičnih okužb ni ugodno.

Skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES je CHMP priporočil začasni umik dovoljenj za promet z vsemi zdravili iz Priloge I.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom so navedeni v Prilogi III.