

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo cetoconazol para administração oral (ver Anexo I)

O cetoconazol foi registado pela primeira vez sob a forma de comprimidos e suspensão oral em dezembro de 1980. Seguiu-se o registo de formas farmacêuticas de aplicação tópica como creme/pomada/champô. As formas de aplicação tópica não foram incluídas na presente revisão.

Na Europa, as formulações orais de cetoconazol estão atualmente aprovadas em 20 Estados-Membros, bem como na Islândia e na Noruega. As AIM foram retiradas pelo titular das mesmas em vários Estados-Membros por motivos comerciais e somente a formulação de comprimidos de 200 mg continua disponível no EEE. As formulações de suspensão oral de 20 mg/ml de cetoconazol e comprimidos de 100 mg de cetoconazol já não são autorizadas em nenhum dos Estados-Membros do EEE.

Na UE, as indicações aprovadas para medicamentos contendo cetoconazol variam entre os Estados-Membros. As indicações terapêuticas incluídas na versão atual do Documento de Dados Internos de Referência Global da Empresa (*Company Core Data Sheet - CCDS*) do medicamento precursor são as seguintes:

Infeções da pele, cabelo e mucosas por dermatófitos e/ou leveduras que não possam ser tratadas topicamente devido ao local ou extensão da lesão ou infeção profunda da pele.

- *Dermatofitose*
- *Pitíriase versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- *Candidíase cutânea*
- *Candidíase mucocutânea crónica*
- *Candidíase orofaríngea e esofágica*
- *Candidíase vaginal crónica, recorrente*

Infeções fúngicas sistémicas.

O cetoconazol não penetra bem no sistema nervoso central. Por conseguinte, a meningite fúngica não deve ser tratada com cetoconazol oral.

- *Paracoccidioidomicose*
- *Histoplasmose*
- *Coccidioidomicose*
- *Blastomicose*

As recomendações de dosagem em adultos são largamente consistentes nos vários Estados-Membros, sendo de 200 mg por dia que podem ser aumentados para 400 mg em caso de ausência de uma resposta adequada. Em crianças, as recomendações de dosagem também são amplamente consistentes, sendo de 100 mg por dia para crianças com 15 a 30 kg de peso e de uma dose igual à dos adultos para crianças com mais de 30 kg de peso.

A duração do tratamento varia dos 5 dias consecutivos (candidíase vaginal) aos 6 meses para infeções fúngicas sistémicas como a paracoccidioidomicose e a histoplasmose.

Em 2011, uma revisão realizada pela autoridade nacional competente francesa concluiu que notificações espontâneas e dados contidos na literatura indicam que o cetoconazol oral está associado

a um elevado nível de toxicidade hepática. O nível de risco aparenta ser mais elevado do que o observado com outros agentes antifúngicos.

Entre 1985 e 2010, foram notificados à rede francesa de centros regionais de farmacovigilância cerca de cem casos de perturbações hepáticas associadas ao cetoconazol oral, incluindo casos de hepatite não especificada, hepatite tóxica, hepatite citolítica, hepatite colestática e insuficiência hepática.

Além disso, uma revisão da literatura permitiu identificar mais de 100 publicações relacionadas com a hepatotoxicidade do cetoconazol. As características de lesões agudas incluíam principalmente citólise e podem conduzir a consequências graves, incluindo transplante do fígado. A recorrência dos sintomas após a readministração do fármaco ("rechallenge" positivo) foi identificada em alguns casos. Na literatura, a incidência de lesões agudas é variável, variando de 1/2000 doentes expostos a 12%.

Além disso, e de acordo com a revisão da literatura, o cetoconazol aparenta ser o único agente antifúngico associado ao desenvolvimento de hepatite crónica e cirrose.

Face ao acima exposto, a autoridade nacional francesa considerou, em junho de 2011, que a relação risco-benefício do cetoconazol oral era negativa, suspendeu as AIM existentes em França e informou os profissionais de saúde e o público das suas conclusões. Paralelamente, em 1 de julho de 2011, a França desencadeou um processo de arbitragem ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Foi solicitado ao CHMP a emissão de um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo cetoconazol para administração oral e nomes associados deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Segurança

De forma a avaliar a segurança geral do cetoconazol, foram avaliadas informações relevantes de estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, notificações de casos espontâneos pós-comercialização no mercado, estudos fármaco-epidemiológicos e da literatura publicada. Foi prestada particular atenção à questão da hepatotoxicidade.

Os resultados de estudos de toxicidade não clínicos indicaram ser o fígado e o sistema endócrino os principais órgãos alvo. O titular da AIM debateu extensivamente o mecanismo de hepatotoxicidade, amplamente suportado por dados da literatura entre 1986 e 2007. Foram identificados vários mecanismos potenciais para esta toxicidade, mas continuam a existir incertezas.

A segurança clínica do cetoconazol oral foi avaliada em 4735 indivíduos em 92 ensaios clínicos, promovidos pela empresa, de comprimidos (ou suspensão) de cetoconazol, administrados a doentes para tratar uma variedade de infeções fúngicas ou a voluntários saudáveis. Com base nesta análise, a estimativa pontual de risco, em termos das categorias de frequência normalmente utilizadas nos Resumo das Características do Medicamento, foi "Frequente" ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) para qualquer resultado anormal do teste da função hepática, e "Raro" ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) para hepatite e/ou icterícia.

Uma pesquisa cumulativa até 15 de julho de 2011 destinada a identificar os acontecimentos adversos codificados de acordo com os Termos Preferenciais (TP) MedDRA (versão 14.0) indicados nos questionários MedDRA normalizados (SMQ - *Standardised MedDRA Queries*) como "Afeções hepáticas" (termos genéricos), reuniu 1512 casos, dos quais 1505 casos foram classificados como pertencendo à subcategoria dos SMQ "Afeções hepáticas relacionadas com o fármaco" (pesquisa alargada excluindo acontecimentos não relacionados com o fármaco, como acontecimentos relacionados com questões congénitas, infeções, álcool e gravidez).

Dos 1505 casos de interesse, 880 (58%) foram classificados pelos médicos como sendo graves, dos quais 18 casos potencialmente fatais não apresentavam quaisquer fatores que pudessem causar confusão e, por conseguinte, indicavam um papel causal do cetoconazol. Sete casos fatais/potencialmente fatais foram notificados como tendo ocorrido depois de 2006, ou seja, após a atualização do CCDS contendo revisões substanciais relacionadas com a hepatotoxicidade.

A incidência de reações hepáticas sintomáticas no quadro do tratamento com cetoconazol oral foi estimada, em vários estudos epidemiológicos, como sendo de 1/10 000 a 1/15 000 doentes.

A revisão da literatura e dos dados da pós-comercialização no mercado disponibilizados pelos titulares da AIM revelou que:

- foi notificada hepatotoxicidade com o cetoconazol numa dose diária de 200 mg (média), sendo esta a dose diária recomendada;
- a incidência e gravidade da hepatotoxicidade associadas à utilização de cetoconazol oral são maiores do que as verificadas com a utilização de outros antifúngicos no tratamento de infeções fúngicas superficiais, subcutâneas e sistémicas, apresentando o cetoconazol oral, entre os antifúngicos orais, a maior taxa de incidência pura por 10 000 doentes de lesões hepáticas agudas, estando igualmente a sua utilização associada ao desenvolvimento de hepatite crónica e cirrose (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999);
- o surgimento de hepatotoxicidade com o cetoconazol ocorre, normalmente, entre 1 a 6 meses após o início do tratamento (55% dos casos em que o tempo decorrido até ao surgimento de hepatotoxicidade foi documentado), mas também foi notificada antes de decorrido 1 mês (incluindo poucos dias) de tratamento (35% dos casos em que o tempo decorrido até ao surgimento de hepatotoxicidade foi documentado);

Concluiu-se que os resultados desta análise de todos os casos de potencial hepatotoxicidade surgida com medicamentos contendo cetoconazol oral confirmam o risco de hepatotoxicidade grave associada à utilização de cetoconazol oral, melhor demonstrado pela avaliação da causalidade de casos fatais/potencialmente fatais de hepatotoxicidade.

Eficácia

O titular da AIM apresentou um relatório detalhado sobre a eficácia do cetoconazol oral por indicação aprovada.

No geral, os estudos clínicos apresentados em apoio da eficácia do cetoconazol oral revelaram-se limitados e não foram conduzidos em linha com as atuais normas orientadoras. Esta questão não foi atenuada pois o cetoconazol não foi utilizado como comparador ativo para novos fármacos desde 2001.

Os estudos de eficácia do cetoconazol contra *Malassezia folliculitis*, *Pitiríase versicolor*, *Tinea Capitis* e *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* e *Tinea Manuum*, foram escassos.

Não existiam, igualmente, evidências suficientes para alegar ou refutar um benefício para qualquer agente antifúngico no tratamento da candidíase e os estudos apresentados pelo titular da AIM sobre a eficácia do cetoconazol contra outras infeções *Candida spp.* foram limitados.

Considerando o seu nível de eficácia e a sua fraca distribuição no sistema nervoso central, a utilização de cetoconazol em micoses sistémicas pode expor os doentes a um tratamento subótimo, conforme indicado nas normas orientadoras terapêuticas.

O titular da AIM propôs retirar todas as indicações que requerem tratamento prolongado em doses mais elevadas, por exemplo, micoses sistémicas que requerem tratamento por 6 meses ou mais, tendo em conta o facto de a hepatotoxicidade ter sido, normalmente, notificada após exposição cumulativa extensa ao cetoconazol, e limitar as indicações a *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* e candidíase mucocutânea crónica em doentes que tenham desenvolvido intolerância ou que não tenham apresentado resposta a terapêutica antifúngica oral e/ou IV alternativa. Para demonstrar a eficácia do cetoconazol nestas indicações, o titular da AIM apresentou um total de 40 casos, 19 dos quais baseados em consultas clínicas efetuadas por dois médicos que mantinham um registo daqueles doentes, e 21 casos baseados numa revisão da literatura. Com exceção de 5 casos de *tinea capitis* (nenhum caso de *Malassezia folliculitis*), todos os casos eram de candidíase mucocutânea crónica (n = 16). Além disso, estes casos foram retirados de publicações antigas (de 1980 a 1986), embora fossem de esperar alterações do tratamento dos doentes ao longo de mais de 25 anos. De referir que, ao passo que o cetoconazol estava disponível desde 1982, o fluconazol e o itraconazol só ficaram disponíveis mais tarde, na década de 90 do século XX.

Relação risco-benefício

O potencial para o surgimento de hepatotoxicidade é um efeito de classe dos antifúngicos azóis e há muito que é descrito em numerosas referências não clínicas e clínicas.

Os resultados desta análise de todos os casos de potencial hepatotoxicidade surgida com medicamentos contendo cetoconazol oral confirmam o risco de hepatotoxicidade grave associada à utilização de cetoconazol oral, melhor demonstrado pela avaliação da causalidade de casos fatais/potencialmente fatais de hepatotoxicidade.

A análise também revelou que a utilização de cetoconazol oral, comparativamente com outros antifúngicos orais, estava associada à maior taxa de incidência pura por 10 000 doentes de lesões hepáticas agudas, bem como ao desenvolvimento de hepatite crónica e cirrose.

Continuam a existir incertezas quanto ao mecanismo de toxicidade hepática do cetoconazol. Dado não terem sido apresentados quaisquer estudos adicionais, a hipótese de que a elevada dose cumulativa de cetoconazol constitui um possível fator de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade grave não pôde ser consubstanciada nesta fase.

No geral, embora a hepatotoxicidade seja um efeito de classe dos azóis, os aspetos quantitativos e qualitativos da hepatotoxicidade do cetoconazol representam uma especial preocupação.

Os benefícios e os riscos do cetoconazol oral na dermatofitose (*Tinea Capitis*, *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* e *Tinea Manuum*) *Pitiríase Versicolor*, *Malassezia folliculitis*, infeções devidas à espécie *Candida*, candidíase cutânea, candidíase mucocutânea crónica, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica e candidíase vulvovaginal recorrente crónica, micoses sistémicas (*Paracoccidioidomicose*, *Histoplasmose*, *Coccidioidomicose*, *Blastomicose*) foram analisados pelo titular da AIM, que concluiu que o cetoconazol possuía um perfil de segurança aceitável quando utilizado em doses baixas durante curtos períodos de tempo em doenças benignas, mas que a sua utilização em doses elevadas e durante períodos prolongados de tempo apenas podia ser sustentada nos casos em que se verificasse uma boa eficácia e em que os riscos de hepatotoxicidade fossem suplantados pela mortalidade e morbilidade grave da doença.

De forma a minimizar os riscos, o titular da AIM propôs eliminar todas as indicações que requerem tratamento prolongado em doses mais elevadas, por exemplo, micoses sistémicas que requerem tratamento por 6 meses ou mais, tendo em conta o facto de a hepatotoxicidade ter sido, normalmente, descrita após exposição cumulativa extensa ao cetoconazol, e limitar as indicações a *Malassezia*

folliculitis, Tinea capitis e candidíase mucocutânea crônica em doentes que tenham desenvolvido intolerância ou que não tenham apresentado resposta a terapêutica antifúngica oral e/ou IV alternativa.

Entre outras atividades de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM incluía-se a restrição de prescrição a médicos com experiência no tratamento de doenças cutâneas fúngicas raras e de subtipos raros de doenças fúngicas comuns, e a limitação da utilização a períodos de tratamento curtos e tratamento apenas de agentes patogênicos infecciosos suscetíveis (*Candida*) e uma melhor comunicação dos riscos.

O CHMP, tendo considerado os dados apresentados pelo titular da AIM, considerou que as atividades de minimização dos riscos propostas não eram apropriadas para reduzir o risco a um nível aceitável, tendo em conta as restrições e advertências já em vigor. Foi igualmente considerado que nenhuma utilização restrita poderia ser adequadamente consubstanciada.

A pedido do CHMP, teve lugar a 3 de setembro de 2012 uma reunião sobre medicamentos anti-infecciosos do Grupo de Aconselhamento Científico (SAG - *Scientific Advisory Group*). Foi solicitado aos especialistas que debatessem eventuais indicações restritas para as quais a relação risco-benefício pudesse ser considerada positiva no arsenal terapêutico atual e, em especial, a indicação restrita proposta pelo titular da AIM. Os especialistas concordaram de forma unânime que não existia qualquer evidência científica que permitisse consubstanciar a proposta de indicação revista do titular da AIM.

O SAG considerou que não existem quaisquer dados que apoiem a eficácia do cetoconazol no caso de insucesso de outros tratamentos (incluindo outros azóis) ou de ser detetada resistência. Na verdade, o SAG considerou ser de esperar que a atividade dos novos antifúngicos sistêmicos seja superior à do cetoconazol. Além disso, não foi possível aos especialistas vislumbrar facilmente a utilidade do cetoconazol nas situações em que é detetada resistência a agentes da mesma classe, dado a resistência cruzada ser frequente e existir uma ausência de evidências relativamente à potencial suscetibilidade ao cetoconazol quando ocorre resistência a outros azóis. Além do mais, não estão disponíveis comercialmente testes de suscetibilidade ao cetoconazol.

O SAG considerou também que o perfil farmacocinético/farmacodinâmico do cetoconazol apresenta limitações semelhantes às reveladas por outros tratamentos antifúngicos sistêmicos (ou seja, absorção e distribuição limitadas) e que o perfil de interações medicamentosas pode ser ainda pior.

Todos os especialistas concordaram que o perfil de segurança do cetoconazol era pior do que os de outros tratamentos antifúngicos sistêmicos e que não existem quaisquer evidências de que o cetoconazol poderia representar uma opção quando outros azóis não são tolerados. Por último, o SAG reconheceu que o cetoconazol poderia, potencialmente, ser utilizado como última opção de tratamento em alguns casos muito raros. Contudo, os especialistas concordaram de forma unânime que estes casos eram subjetivos e que não existiam quaisquer evidências científicas que permitissem apoiar esta alegação. Além disso, a utilização do cetoconazol nesses casos requereria um tratamento a longo prazo ou repetido, o que constituiria uma preocupação para o SAG tendo em consideração o perfil de hepatotoxicidade do composto.

Apesar de ter sido reconhecido o esforço da empresa para consubstanciar a utilização do cetoconazol como terapêutica de emergência de outros azóis em infeções fúngicas superficiais, as séries de casos eram limitadas e não permitiam apurar adequadamente os benefícios do fármaco como terapêutica de emergência, conforme alegado pela empresa.

Além disso, as indicações apresentadas correspondem a infeções fúngicas superficiais, que, no geral, estão confinadas ao envolvimento cutâneo (e também as membranas mucosas no caso da CMC) e, embora o impacto social/incómodo causados por este tipo de infeções não possam ser refutados, o

facto de as mesmas serem maioritariamente benignas, também tem, *per se*, de ser contrabalançado com o nível de hepatotoxicidade do fármaco.

Tendo em conta tudo o acima exposto, não foi possível ao CHMP identificar qualquer situação que pudesse justificar a exposição de um doente ao nível de hepatotoxicidade do cetoconazol para administração oral.

Conclusão geral

Não foi possível ao Comité identificar uma infeção fúngica para a qual o nível de hepatotoxicidade do fármaco pudesse ser suplantado por um benefício adequadamente consubstanciado e, por conseguinte, concluiu que os benefícios do cetoconazol oral no tratamento de todas as indicações antifúngicas referidas acima não são superiores aos riscos.

Com base nestas conclusões, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado de todos os medicamentos contendo cetoconazol para administração oral.

São apresentadas posições divergentes no Anexo III.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o processo efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, para os medicamentos contendo cetoconazol para administração oral;
- O Comité reviu todos os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança de medicamentos contendo cetoconazol para administração oral, especialmente em relação ao risco de hepatotoxicidade, apresentados pelos titulares da AIM por escrito e nas explicações orais;
- O Comité considerou que os dados disponíveis de estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, notificações de casos espontâneos pós-comercialização no mercado, estudos fármaco-epidemiológicos e da literatura publicada demonstraram que a utilização de medicamentos contendo cetoconazol oral está associada a um elevado risco de hepatotoxicidade grave, melhor demonstrado pela avaliação da causalidade de casos fatais/potencialmente fatais de hepatotoxicidade;
- Não foi possível ao Comité identificar uma infeção fúngica para a qual o nível de hepatotoxicidade do fármaco pudesse ser suplantado por um benefício adequadamente consubstanciado; o Comité referiu que estão disponíveis atualmente alternativas para o tratamento de infeções fúngicas;
- Não foi possível ao Comité identificar quaisquer medidas adequadas adicionais para reduzir os riscos do cetoconazol para administração oral como tratamento antifúngico a um nível aceitável.

Consequentemente, o Comité concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo cetoconazol para administração oral não é favorável no tratamento de infeções fúngicas.

Por conseguinte, de acordo com as disposições do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado são apresentadas no Anexo III.