

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av orala läkemedel som innehåller ketokonazol (se bilaga I)

Ketokonazol registrerades först som tabletter och oral suspension i december 1980. Detta följdes av registrering av topikala läkemedelsformer som kräm/salva/schampo. Topikala former har inte beaktats i den aktuella översynen.

I Europa är orala formuleringar av ketokonazol för närvarande godkända i 20 medlemsländer samt i Island och Norge. Godkännanden för försäljning har återkallats av innehavaren av godkännandet för försäljning i flera medlemsländer av kommersiella skäl och endast formuleringen 200 mg tablett är fortfarande tillgänglig i EES. Ketokonazol i formuleringarna 20 mg/ml oral suspension och ketokonazol 100 mg tablett är inte längre godkända i något EES-medlemsland.

Inom EU varierar indikationerna som är godkända för läkemedel som innehåller ketokonazol bland medlemsländerna. De terapeutiska indikationerna som ingår i den aktuella versionen av företagets produktinformation (Company Core Data Sheet, CCDS) för den ursprungliga produkten lyder som följer:

Infektioner i hud, hår och mukosa, inducerade av dermatofyter och/eller jästsvampar som inte kan behandlas topikalt på grund av infektionsstället eller lesionens utbredning eller djup infektion i huden.

- *Dermatofytos*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- *Kutan kandidos*
- *Kronisk mukokutan kandidos*
- *Orofaryngeal och esofageal kandidos*
- *Kronisk, recidiverande vaginal kandidos*

Systemiska svampinfektioner.

Ketokonazol penetrerar med svårighet centrala nervsystemet. Därför bör inte svampmeningit behandlas med oralt ketokonazol.

- *Paracoccidioidomykos*
- *Histoplasmos*
- *Coccidioidomykos*
- *Blastomykos*

Dosrekommendationer för vuxna är till största delen enhetliga i alla medlemsländer; 200 mg per dag vilket kan ökas till 400 mg om ett adekvat svar uteblir. Även för barn är dosrekommendationerna i stort sett enhetliga med 100 mg dagligen för barn som väger 15–30 kg och samma dos som för vuxna till barn som väger över 30 kg.

Behandlingslängderna varierar från 5 dagar i följd (vaginal kandidos) till upp till sex månader för systemiska svampinfektioner som paracoccidioidomykos och histoplasmos.

År 2011 gjorde den franska nationella behöriga myndigheten en översyn där man drog slutsatsen att spontana rapporter och litteraturdata indicerar att oralt ketokonazol är förenat med en hög nivå av levertoxicitet. Risknivån förefaller vara högre än den som observerats med andra antimykotika.

Från 1985 till 2010 rapporterades omkring hundra fall av leversjukdomar i samband med oralt ketokonazol till det franska farmakovigilansnätverket för regionala kliniker, däribland hepatit UNS, toxisk hepatit, cytolytisk hepatit, kolestatisk hepatit och leversvikt.

Dessutom fann man i en litteraturoversyn fler än 100 publikationer som var relaterade till levertoxicitet av ketokonazol. Kännetecknen på akuta skador innefattar främst cytolys och kan få allvarliga följder, däribland levertransplantation. Positivt återinsättande noterades i vissa fall. I litteraturen är incidensen av akuta skador föränderlig och varierade från 1/2 000 exponerade patienter till 12 procent.

Baserat på litteraturoversynen verkade ketokonazol dessutom vara det enda antimykotikum som var förenat med utvecklingen av kronisk hepatit och cirros.

Med tanke på ovanstående uppgifter ansåg den franska myndigheten i juni 2011 att nyttariskförhållandet för oralt ketokonazol var negativt. Man upphävde tillfälligt de befintliga godkännandena för försäljning i Frankrike och informerade hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten om sina slutsatser. Parallellt med detta initierade Frankrike, 1 juli 2011, ett hänskjutande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, med ändringar. Kommittén för humanläkemedel anmodades att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning för orala läkemedel som innehåller ketokonazol och associerade namn skulle kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

Säkerhet

För att bedöma den allmänna säkerheten för ketokonazol bedömdes relevant information från prekliniska studier, kliniska prövningar, spontana fallrapporter efter godkännandet för försäljning, farmakoepidemiologiska studier och publicerad litteratur. Särskild uppmärksamhet ägnades åt problemet med levertoxicitet.

Resultat från icke-kliniska toxicitetsstudier indicerade att levern och det endokrina systemet var primära målorgan. Innehavaren av godkännandet för försäljning avhandlade i omfattande grad mekanismen för levertoxicitet, med brett stöd i form av litteratordata från 1986 till 2007. Flera potentiella mekanismer för denna toxicitet har identifierats men ovissheter kvarstår.

Den kliniska säkerheten för oralt ketokonazol utvärderades hos 4 735 deltagare i 92 företagssponsrade kliniska prövningar av ketokonazoltablett (eller suspension), administrerade antingen för att behandla olika svampinfektioner hos patienter eller till friska frivilliga deltagare. Med utgångspunkt från denna analys var punktskattningsrisken, i termer av de vanligen använda frekvenskategorierna i produktresuméerna, "Vanliga" ($\geq 1/100$, $< 1/10$) för alla avvikande resultat i leverfunktionstest, och "Sällsynta" ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) för hepatit och/eller gulsot.

I en kumulativ sökning till och med 15 juli 2011 efter biverkningar som var kodade enligt MedDRA:s (version 14.0) rekommenderade termer (Preferred Terms, PTs) listade i standardiserade MedDRA-frågor (Standardised MedDRA Queries, SMQ) hittades 1 512 fall av leversjukdomar (ospecifik term) av vilka 1 505 fall ingick i läkemedelsrelaterade leversjukdomar (sub-SMQ Drug related hepatic disorders) (heltäckande sökning som exkluderade icke läkemedelsrelaterade händelser, t.ex. medfödda sjukdomar, infektions-, alkohol- och graviditetsrelaterade händelser).

Av de 1 505 fallen av intresse var 880 (58 procent) medicinskt validerade som allvarliga, av vilka 18 livshotande fall inte presenterade några störande faktorer vilket stödjer en kausal roll för ketokonazol. Sju dödliga/livshotande fall rapporterades som hade inträffat efter 2006, dvs. efter CCDS-uppdateringen som innehöll avsevärda levertoxicitetsrelaterade ändringar.

Incidensen av symtomatiska leverreaktioner i behandlingssituationen med oralt ketokonazol beräknades i flera epidemiologistudier till mellan 1/10 000 och 1/15 000 patienter.

Översynen av litteraturredan och erfarenheter efter godkännandet för försäljning som tillhandahölls av innehavaren av godkännandet för försäljning visade att

- levertoxicitet med ketokonazol har rapporterats vid en daglig dos på 200 mg (median) vilken är den rekommenderade dagliga dosen

- incidensen och allvarlighetsgraden för levertoxicitet i förening med användningen av oralt ketokonazol är högre än med användningen av andra antimykotika i behandlingen av ytliga, subkutana och systemiska svampinfektioner, med den högsta obearbetade incidensfrekvensen per 10 000 patienter för akut leverskada bland övriga orala antimykotika och med dess användning förenad med utvecklingen av kronisk hepatit och cirros (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999)

- debuten av levertoxicitet med ketokonazol vanligtvis inträffar mellan en och sex månader efter insättning av behandling (55 procent av fallen när tiden för debut var dokumenterad) men har även rapporterats tidigare än efter 1 månad (inklusive några dagar) efter insättning av behandling (35 procent av fallen när tiden för debuten var dokumenterad)

Slutsatsen drogs att resultaten av den aktuella analysen av samtliga fall av potentiell levertoxicitet med orala läkemedel som innehåller ketokonazol bekräftar risken för allvarlig levertoxicitet associerad med användningen av oralt ketokonazol, vilket demonstreras på bästa sätt genom kausalitetsbedömningarna av dödliga/livshotande fall av levertoxicitet.

Effekt

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade en detaljerad rapport där man undersökte effekten av oralt ketokonazol per godkänd indikation.

I allmänhet var de kliniska studierna som lämnats in till stöd för effekten av oralt ketokonazol begränsade och inte utförda i enlighet med de gällande riktlinjerna. Detta problem har inte åtgärdats eftersom ketokonazol inte har använts som aktivt jämförelseläkemedel för nyare läkemedel sedan 2001.

Studier av ketokonazols effekt på *Malassezia folliculitis*, *Pityriasis versicolor*, *Tinea Capitis* och *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* och *Tinea Manuum* var sällsynta.

Det fanns även otillräcklig evidens för att göra anspråk på eller motbevisa någon nytta för något antimykotikum i behandlingen av candidiasis och studierna som presenterades av innehavarna av godkännandena för försäljning avseende ketokonazols effekt på andra infektioner med *Candida* spp. Var begränsade.

Med tanke på dess nivå av effekt och dess dåliga distribution i centrala nervsystemet, skulle användningen av ketokonazol vid systemiska mykoser kunna exponera patienter för suboptimal behandling, enligt tolkningen i behandlingsriktlinjerna.

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog indragning av alla indikationer som kräver långvarig behandling med högre doser, t.ex. systemiska mykoser som måste behandlas i minst sex månader, med tanke på att levertoxicitet vanligtvis har rapporterats efter omfattande kumulativ exponering för ketokonazol, och begränsning av indikationer för *Malassezia folliculitis*, *Tinea capitis* och kronisk mukokutan candidiasis hos patienter som antingen hade utvecklat intolerans eller inte svarat på alternativ oral och/eller intravenös behandling med antimykotika. För att påvisa ketokonazols effektivitet vid dessa indikationer, tillhandahöll innehavaren av godkännandet för försäljning totalt 40 fall, 19 fall baserade på kliniska besök hos två läkare som förde ett register över sådana patienter och 21 fall baserade på en litteraturgenomgång. Alla utom 5 fall av *Tinea capitis* (inget fall av

Malassezia folliculitis) motsvarade kronisk mukokutan candidiasis (n=16). Dessutom var dessa fall hämtade från äldre publikationer (från 1980 till 1986) medan förändringar kunde väntas i behandlingen av patienter under mer än 25 år. Det är värt att notera, att medan ketokonazol har varit tillgängligt sedan 1982, blev flukonazol och itraconazol tillgängliga på 1990-talet.

Nytta-riskförhållande

Potentialen för levertoxicitet är en klasseffekt för azolantimykotika och har sedan länge rapporterats för ketokonazol i talrika icke-kliniska och kliniska referenser.

Resultaten av den aktuella analysen av samtliga fall av potentiell levertoxicitet med orala läkemedel som innehåller ketokonazol bekräftade risken för allvarlig levertoxicitet associerad med användningen av oralt ketokonazol, vilket demonstreras på bästa sätt genom kausalitetsbedömningarna av dödliga/livshotande fall av levertoxicitet.

Dessutom visade analysen att användningen av oralt ketokonazol var associerad med den högsta obearbetade incidensfrekvensen per 10 000 patienter för akut leverskada bland andra orala antimykotika såväl som med utvecklingen av kronisk hepatit och cirros.

Det råder fortfarande osäkerhet om levertoxicitetsmekanismen för ketokonazol. Eftersom ingen ytterligare studie lämnades in, kunde man i detta skede inte underbygga hypotesen att hög kumulativ dos av ketokonazol är en möjlig riskfaktor för utvecklingen av allvarlig levertoxicitet.

Totalt sett, även om levertoxicitet är en klasseffekt för azoler, är de kvantitativa och kvalitativa aspekterna av levertoxiciteten för ketokonazol av särskilt intresse.

Nyttan och riskerna med oralt ketokonazol vid dermatofytos (Tinea Capitis, Tinea Barbae, Tinea Corporis, Tinea Cruris, Tinea Pedis och Tinea Manuum), Pityriasis Versicolor, Malassezia folliculitis, infektioner på grund av candida-arter, kutan candidiasis, kronisk mukokutan kandidos, orofaryngeal kandidos, esofageal kandidos, kronisk recidiverande vulvovaginal kandidos, systemiska mykoser (paracoccidioidomykos, histoplasmos, coccidioidomykos, blastomykos) granskades av innehavaren av godkännandet för försäljning som drog slutsatsen av ketokonazol hade en acceptabel säkerhetsprofil när det användes i låg dos under korta perioder vid godartade sjukdomar, men att dess användning vid höga doser i längre perioder endast kunde motiveras om det gav god effekt och riskerna för levertoxicitet övervägdes av sjukdomens mortalitet och allvarliga morbiditet.

I syfte att minimera riskerna har innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit eliminering av alla indikationer som kräver långvarig behandling med högre doser, t.ex. systemiska mykoser som måste behandlas i minst sex månader, med tanke på att levertoxicitet vanligtvis har rapporterats efter omfattande kumulativ exponering för ketokonazol, och begränsning av indikationer som gällde Malassezia folliculitis, Tinea capitis och kronisk mukokutan candidiasis hos patienter som antingen hade utvecklat intolerans eller inte svarat på alternativ oral och/eller intravenös behandling med antimykotika.

Bland andra riskminimeringsåtgärder som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning var restriktionen att förskrivning endast får göras av läkare med erfarenhet av att behandla sällsynta svampsjukdomar i huden och sällsynta undergrupper av vanlig svampsjukdom. Begränsning av användningen: korta behandlingsperioder och behandling endast av mottagliga infekterande patogener (Candida) och intensifierad information om riskerna.

Efter att ha beaktat de data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning, ansåg kommittén för humanläkemedel att de föreslagna riskminimeringsåtgärderna var otillräckliga för att

minska riskerna till en acceptabel nivå inräknat de restriktioner och varningar som redan var införda. Det beaktades även att ingen restriktiv användning kunde bestyrkas på ett adekvat sätt.

På begäran av kommittén för humanläkemedel hölls ett möte i gruppen för vetenskaplig rådgivning om antiinfektion (Anti-Infective Scientific Advisory group, SAG) den 3 september 2012. Experterna ombads att diskutera en begränsad indikation där nytta/risk kunde betraktas som positiv i den aktuella arsenalen, och särskilt den begränsade indikation som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning. Experterna var eniga om att det saknades vetenskaplig evidens som gav stöd åt förslaget om ändrad indikation från innehavaren av godkännandet för försäljning.

SAG ansåg att det saknades data till stöd för effekten för ketokonazol när andra behandlingar (inklusive andra azoler) har sviktat eller resistens har upptäckts. SAG ansåg dessutom att verkan av nyare systemiska antimykotika väntas vara bättre än ketokonazol. Dessutom var det svårt för experterna att förutse användningen av ketokonazol när resistens mot medel i samma klass upptäcks eftersom korsresistens förekommer frekvent och det saknas evidens för den eventuella känsligheten för ketokonazol när det föreligger resistens mot andra azoler. Dessutom finns det inga tester för känslighet för ketokonazol att tillgå i handeln.

SAG ansåg även att farmakokinetik-/farmakodynamikprofilen för ketokonazol uppvisar likartade begränsningar som andra systemiska antimykotikabehandlingar (dvs. begränsad absorption, distribution) och profilen för läkemedelsinteraktioner kan till och med vara sämre.

Alla experter var eniga om att säkerhetsprofilen för ketokonazol var sämre än för andra systemiska antimykotikabehandlingar, och det saknas evidens för att den skulle vara ett alternativ när andra azoler inte tolereras. Slutligen bekräftade SAG att ketokonazol eventuellt skulle kunna användas som sista behandlingsalternativ i mycket sällsynta fall. Experterna var dock eniga om att dessa fall var anekdotiska och att det saknades vetenskaplig evidens till stöd för detta påstående. Dessutom skulle användningen av ketokonazol i sådana fall sannolikt kräva en långvarig eller upprepade behandling, något som skulle oroa SAG med tanke på substansens levertoxicitetsprofil.

Även om företagets insatser för att motivera användningen av ketokonazol vid "rescue therapy" av andra azoler vid ytliga svampinfektioner fick ett erkännande, var fallserien begränsad och kunde inte på ett adekvat sätt säkerställa nyttan med läkemedlet vid "rescue therapy" så som företaget påstod.

Dessutom avser de yrkade indikationerna ytliga svampinfektioner som huvudsakligen endast involverar huden (även slemhinnor för CMC), och även om den sociala belastningen/besväret med denna typ av infektioner inte kan förnekas, så måste det faktum att de oftast är godartade motsvaras av läkemedlets grad av levertoxicitet.

Med beaktande av allt detta kunde kommittén för humanläkemedel inte finna någon situation som kunde motivera att en patient exponerades för nivån av levertoxicitet för oralt ketokonazol.

Övergripande slutsats

Kommittén kunde inte identifiera någon svampinfektion där läkemedlets nivå av levertoxicitet skulle kunna uppvägas av en adekvat motiverad nytta och drog därför slutsatsen att nyttan med oralt ketokonazol i behandlingen av samtliga antimykotikaindikationer som anges ovan inte överväger riskerna.

Baserat på dessa slutsatser rekommenderade kommittén tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning för alla orala läkemedel som innehåller ketokonazol.

Olika ståndpunkter presenteras i bilaga III.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Eftersom

- kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för orala läkemedel som innehåller ketokonazol
- kommittén granskade alla tillgängliga data om effekt och säkerhet för orala läkemedel som innehåller ketokonazol, särskilt data i relation till risken för levertoxicitet som lämnades in av innehavarna av godkännandena för försäljning, skriftligt och muntligt
- kommittén beaktade att tillgängliga data från prekliniska studier, kliniska prövningar, spontana fallrapporter efter godkännandet för försäljning, farmakoepidemiologiska studier och publicerad litteratur har visat att användningen av orala läkemedel som innehåller ketokonazol är förenad med en hög risk för allvarlig levertoxicitet, vilket bäst påvisas genom kausalitetsbedömningar av fall med dödlig/livshotande levertoxicitet
- kommittén inte kunde identifiera någon svampinfektion där läkemedlets nivå av levertoxicitet kunde uppvägas av en adekvat motiverad nytta, noterade kommittén att det idag finns alternativ att tillgå för behandlingen av svampinfektioner
- kommittén inte kunde identifiera några ytterligare adekvata åtgärder för att minska riskerna med oral användning av ketokonazol som antimykotikabehandling till en acceptabel nivå.

Följaktligen drog kommittén slutsatsen att nytta-riskförhållandet för orala läkemedel som innehåller ketokonazol inte är gynnsamt vid behandlingen av svampinfektioner.

Därför rekommenderar kommittén för humanläkemedel, enligt artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, att godkännandena för försäljning för alla läkemedel som omnämns i bilaga I tillfälligt upphävs.

Villkoren för att återkalla det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning beskrivs i bilaga III.