



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 oktober 2013
EMA/584237/2013

Tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av oralt ketokonazol

Nyttan med oralt ketokonazol är inte större än risken för leverskada vid svampinfektioner

Den 25 juli 2013 rekommenderade Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) att godkännandena för försäljning av orala ketokonazol-innehållande läkemedel tillfälligt ska upphävas inom hela Europeiska unionen (EU). CHMP drog slutsatsen att risken för leverskada är större än nyttan vid behandling av svampinfektioner.

Patienter som för närvarande tar oralt ketokonazol för svampinfektioner ska avtala tid för ett rutinbesök hos läkare för att diskutera lämpliga alternativa behandlingar. Läkare ska inte längre förskriva oralt ketokonazol och ska gå igenom patienternas behandlingsalternativ.

EU-granskningen av oralt ketokonazol utlöstes av det tillfälliga upphävandet av läkemedlet i Frankrike. Den franska läkemedelsmyndigheten ANSM ("Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé") fann att nytta-riskförhållandet för oralt ketokonazol var negativt till följd av en hög nivå av leverskador förenad med läkemedlet och med tanke på de tillgängliga alternativa behandlingarna, som anses säkrare. Enligt EU:s lagstiftning krävs ett samordnat europeiskt tillvägagångssätt när en medlemsstat vidtar reglerande åtgärder i förhållande till ett läkemedel som är godkänt i flera länder.

Även om leverskada som exempelvis hepatit är en känd biverkning till antimykotika fann CHMP, efter att ha bedömt de tillgängliga uppgifterna om riskerna med oralt ketokonazol, att leverskadans incidens och svårighetsgrad vid oralt ketokonazol var högre än vid användning av andra antimykotika. CHMP oroade sig för att rapporter om leverskada inkom direkt efter att behandlingen inleddes vid de rekommenderade doserna, och det var inte möjligt att identifiera åtgärder för att tillräckligt reducera denna risk. Kommittén drog även slutsatsen att den kliniska nyttan med oralt ketokonazol är osäker till följd av begränsade uppgifter om dess effekt, som inte motsvarar nuvarande normer, och att alternativa behandlingar finns tillgängliga.

Efter att ha beaktat leverskadornas ökade frekvens och tillgången till alternativa behandlingar med antimykotika drog CHMP slutsatsen att nyttan inte var större än riskerna. Topikala läkemedelsformer av ketokonazol (som krämer, salvor och schampo) kan fortsätta användas eftersom bara en mycket liten mängd ketokonazol tas upp i kroppen med dessa formuleringar.



CHMP:s yttrande skickades till Europeiska kommissionen, som godkände den och antog ett slutligt rättsligt bindande beslut den 11 oktober 2013 som gäller i hela EU.

Europeiska läkemedelsmyndigheten känner till ketokonazols icke-avsedda användning (off-label) för behandling av patienter med Cushings syndrom. För att säkerställa att dessa patienter inte lämnas utan behandling kan de behöriga nationella myndigheterna göra dessa läkemedel tillgängliga under kontrollerade former.

Information till patienter

- Oralt (genom munnen) ketokonazol har tillfälligt upphävts efter en granskning av data som visade en högre levertoxicitet med detta läkemedel än med andra antimykotika.
- Om du för närvarande tar oralt ketokonazol för svampinfektioner ska du tala med din läkare vid ett rutinbesök för att diskutera lämpliga alternativa behandlingar.
- Om du tar topikala läkemedelsformer av ketokonazol (som krämer, salvor och schampo) kan du fortsätta ta din behandling eftersom bara en mycket liten mängd ketokonazol tas upp i kroppen med dessa formuleringar.
- Om du har några frågor bör du vända dig till läkare eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

Sjukvårdspersonalen ska följa nedanstående rekommendationer:

- Eftersom användning av oralt ketokonazol inte längre rekommenderas ska läkare utvärdera patienter som får detta läkemedel för svampinfektioner för att avbryta behandlingen eller välja en lämplig alternativ behandling.
- Topikala läkemedelsformer av ketokonazol har mycket låg systemisk absorption och kan fortsätta användas i enlighet med det nuvarande godkännandet.
- Apotekspersonal ska hänvisa patienter med ett recept på oralt ketokonazol för svampinfektioner till deras behandlande läkare.

Myndighetens rekommendationer bygger på en granskning av Kommittén för humanläkemedel (CHMP), som undersökte de tillgängliga uppgifterna om nyttan med oralt ketokonazol och risken för hepatotoxicitet från prekliniska och kliniska studier, spontana fallrapporter efter godkännandet för försäljning, epidemiologiska studier och den vetenskapliga litteraturen. Kommittén beaktade även rådet från en grupp experter på behandling av infektioner.

- Även om potentialen för hepatotoxicitet är en klasseffekt för azolantimykotika visar de utvärderade uppgifterna att hepatotoxicitetens incidens och svårighetsgrad är högre med ketokonazol än med andra antimykotika.¹ I de rapporterade fallen av hepatotoxicitet ingick hepatit, cirros och leversvikt som hade dödliga utfall eller krävde levertransplantation.
- Hepatotoxiciteten debuterade oftast mellan 1 och 6 månader efter inledd behandling, men har även rapporterats tidigare än 1 månad efter att behandling inletts, och vid den rekommenderade dagliga dosen på 200 mg.
- Effektstudierna om oralt ketokonazol är begränsade och har inte utförts i linje med de allra senast överenskomna riktlinjerna². Det finns även otillräckliga data till stöd för effekten av ketokonazol när andra behandlingar har misslyckats eller inte tolereras, eller när resistens har upptäckts.

- De föreslagna riskminimeringsåtgärderna, som att begränsa behandlingstiden eller inskränka användningen till patienter som är refraktära eller intoleranta mot alternativa behandlingar och till läkare som har erfarenhet av att behandla svampinfektioner, ansågs inte tillräckliga för att minska risken för hepatotoxicitet till en acceptabel nivå.

Referensdokument.

1. Garcia Rodriguez *et al.* A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(6):847-852.
2. Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, Apr 2010.

Mer om läkemedlet

Ketokonazol är ett antimykotikum som används för att behandla infektioner orsakade av dermatofyter och jästsvampar. Oralt administrerat (genom munnen) ketokonazol har varit godkänt i EU sedan 1980, och senare har topikala (på huden) läkemedelsformer, som krämer, salvor och schampo blivit tillgängliga.

Orala formuleringar av ketokonazol har godkänts i EU genom nationella förfaranden och finns för närvarande i flera av EU:s medlemsstater under olika produktnamn, däribland Nizoral och Fungoral.

Mer om förfarandet

Granskningen av oralt ketokonazol inleddes i juli 2011 på begäran av Frankrike, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. I juni 2011 fann den franska läkemedelsmyndigheten att nytta-riskförhållandet för oralt ketokonazol var negativt och upphävde tillfälligt de befintliga godkännandena för försäljning i Frankrike. Den franska myndigheten bad därför EMA att utföra en fullständig utredning av nytta-riskförhållandet för orala ketokonazol-innehållande läkemedel och att utfärda ett yttrande som fastställer om deras godkännanden för försäljning ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in inom hela EU.

Granskningen av oralt ketokonazol utfördes av EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för alla frågor som rör läkemedel avsedda för människor, vilken antog EMA:s slutliga yttrande.

CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

För att avbryta det tillfälliga upphävandet ska innehavaren av tillståndet för försäljning av oralt ketokonazol lämna in övertygande data som identifierar en grupp patienter hos vilken nyttan med läkemedlet är större än riskerna.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu