



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 July 2013  
EMA/458028/2013

## L'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di ketoconazolo per uso orale

I benefici del ketoconazolo orale nel trattamento delle infezioni micotiche non superano il rischio di danno epatico

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per Medicinali ha raccomandato che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ketoconazolo orale debbano essere sospese in tutta l'Unione europea (UE). Il CHMP ha concluso che il rischio di danno epatico nel trattamento delle infezioni micotiche è maggiore dei suoi benefici.

I pazienti che attualmente stanno assumendo ketoconazolo orale per il trattamento di infezioni micotiche devono consultare senza particolare urgenza il loro medico per discutere in merito al passaggio ad altri trattamenti alternativi adatti. I medici non devono più prescrivere ketoconazolo orale e devono rivedere le opzioni di trattamento dei loro pazienti.

L'ampia revisione effettuata a livello europeo dell'uso del ketoconazolo orale è conseguente alla sospensione del medicinale in Francia. L'Agenzia dei medicinali francese (Agenzia Nazionale per la Sicurezza dei Medicinali e dei Prodotti per la Salute - ANSM), ha concluso che il profilo beneficio/rischio del ketoconazolo orale è negativo a causa dell'elevato rischio di danno epatico associato all'uso del medicinale e data la corrente disponibilità di trattamenti alternativi, che sono ritenuti più sicuri. La legislazione europea richiede infatti che vi sia un approccio coordinato a livello europeo quando uno Stato Membro intraprende un'azione regolatoria in relazione ad un medicinale autorizzato in più di un Paese.

Dopo aver valutato i dati disponibili sui rischi dell'uso del ketoconazolo orale, il CHMP ha concluso che, anche se il danno epatico, quale ad esempio l'epatite, è un noto effetto avverso dei medicinali antimicotici, l'incidenza e la gravità di danno epatico sono più alti con ketoconazolo orale che con altri antimicotici. Il CHMP ha notato che le segnalazioni di danno epatico si verificavano precocemente dall'inizio del trattamento alle dosi raccomandate, e non è stato possibile individuare misure per ridurre adeguatamente questo rischio. Il Comitato ha inoltre concluso che il beneficio clinico di ketoconazolo orale è incerto poiché i dati sulla sua efficacia sono limitati e non corrispondono agli standard attuali, e sono altresì disponibili trattamenti alternativi.



Tenendo conto del maggiore tasso di danno epatico e della disponibilità di trattamenti antimicotici alternativi, il CHMP ha concluso che i benefici non superano i rischi associati all'uso del medicinale. Le formulazioni topiche del ketoconazolo (quali creme, unguenti e shampoo) possono continuare ad essere utilizzate poiché il quantitativo di ketoconazolo assorbito attraverso l'organismo con queste formulazioni è molto basso.

L'opinione del CHMP sarà ora inviata alla Commissione Europea che emetterà una decisione giuridicamente vincolante.

L'Agenzia europea per i medicinali è consapevole che il ketoconazolo viene utilizzato off-label per il trattamento di pazienti con sindrome di Cushing. Al fine di garantire che questi pazienti non siano lasciati senza trattamento, le competenti autorità nazionali potranno rendere disponibili tali farmaci in condizioni controllate.

### **Informazioni per i pazienti**

- L'Agenzia Europea dei Medicinali ha raccomandato la sospensione del ketoconazolo orale (assunto per bocca) a seguito della revisione di dati che mostravano un più alto livello di tossicità epatica con questo medicinale se confrontato con altri farmaci antimicotici.
- Se lei sta attualmente assumendo ketoconazolo orale per trattamento di infezioni micotiche deve parlare con il suo medico curante per discutere in merito ad opportuni trattamenti alternativi.
- Se lei sta utilizzando una formulazione topica di ketoconazolo (quali creme, unguenti o shampoo) può continuare il trattamento poiché il quantitativo di ketoconazolo assorbito nell'organismo con queste formulazioni è molto basso.
- Se lei ha ulteriori domande in merito contatti il suo medico o il suo farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

Gli operatori sanitari devono seguire queste raccomandazioni:

- Dal momento che il ketoconazolo non è più raccomandato i medici devono rivedere i pazienti in trattamento con ketoconazolo orale per infezioni fungine, in vista dell'interruzione del trattamento o della scelta di un trattamento alternativo appropriato.
- Le formulazioni topiche di ketoconazolo hanno un bassissimo assorbimento sistemico e possono continuare ad essere utilizzate come attualmente approvato.
- I farmacisti devono informare i pazienti con una prescrizione di ketoconazolo orale per infezioni micotiche di rivolgersi al proprio medico curante.

Le raccomandazioni dell'Agenzia sono basate su una revisione da parte del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), che ha esaminato i dati disponibili riguardo benefici del ketoconazolo orale e il rischio di epatotossicità, da gli studi pre-clinici e clinici, dai case report spontanei post-marketing, dagli studi epidemiologici e dalla letteratura scientifica. Il Comitato ha anche considerato il parere di un gruppo di esperti nel trattamento di infezioni.

- Anche se il potenziale di epatotossicità è un effetto di classe degli antimicotici azolici, i dati valutati mostrano che l'incidenza e la gravità di epatotossicità è più alta con ketoconazolo che

con altri antimicotici<sup>1</sup>. I casi riportati di epatotossicità hanno incluso epatite, cirrosi e insufficienza epatica con esito fatale o che hanno richiesto il trapianto di fegato.

- L'insorgenza di epatotossicità si è verificata generalmente in un periodo compreso tra 1 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento, ma è stata anche riportata nel primo mese di trattamento, e alla dose giornaliera raccomandata di 200 mg.
- Gli studi di efficacia sul ketoconazolo orale sono limitati e non sono stati effettuati in linea con le linee guida<sup>2</sup> concordate più recentemente. Ci sono anche dati insufficienti per supportare l'efficacia di ketoconazolo quando altri trattamenti hanno fallito o non sono tollerati, o quando è stata rilevata resistenza.
- Le misure di minimizzazione del rischio proposte, come ad esempio limitare la durata del trattamento o limitare l'uso ai pazienti refrattari o intolleranti a trattamenti alternativi e l'esperienza di medici nel trattamento delle infezioni micotiche rare, non sono state considerate sufficienti per ridurre il rischio di epatotossicità ad un livello accettabile.

#### Riferimenti bibliografici

1. Garcia Rodriguez et al. (1999).
2. Linea guida sulla valutazione clinica di farmaci antimicotici per il trattamento e la profilassi della malattia micotica invasiva CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, Aprile 2010.

#### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Il ketoconazolo è un farmaco antimicotico utilizzato per il trattamento di infezioni causate da dermatofiti e lieviti. Il ketoconazolo assunto per via orale (per bocca) è stato autorizzato nell'Unione Europea dal 1980, e in seguito sono state rese disponibili anche le formulazioni topiche (cioè da utilizzare sulla pelle), come creme, pomate e shampoo. Le formulazioni orali di ketoconazolo sono state autorizzate nell'UE tramite procedure di registrazione nazionali, e sono attualmente disponibili in diversi Stati Membri dell'Unione europea sotto vari nomi commerciali, tra cui Nizoral e Fungoral.

#### **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione di ketoconazolo per via orale è stata avviata a luglio 2011 su richiesta della Francia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Nel giugno 2011, l'agenzia del farmaco francese ha concluso che il rapporto/beneficio rischio del ketoconazolo per via orale è risultato negativo e ha sospeso le autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti in Francia. Di conseguenza, l'agenzia francese ha chiesto all'EMA di effettuare una valutazione completa del rapporto di beneficio/rischio dei medicinali contenenti ketoconazolo orale e di esprimere un'opinione in merito all'eventuale necessità di mantenere, variare, sospendere o revocare le loro autorizzazioni all'immissione in commercio in tutta l'UE. La revisione di ketoconazolo orale è stata effettuata dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA, responsabile per tutte le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato l'opinione finale dell'EMA. L'opinione del CHMP sarà trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante a tempo debito.

Per rimuovere la sospensione, il Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio del ketoconazolo orale dovrà fornire dati convincenti che identifichino un gruppo di pazienti per i quali i benefici del medicinale superino i rischi associati al suo uso.