



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 ottobre 2013
EMA/584237/2013

Sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per il ketoconazolo orale

Il beneficio del ketoconazolo orale nelle infezioni micotiche non supera il rischio di lesioni epatiche

Il 25 luglio 2013 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti ketoconazolo orale in tutta l'Unione europea (UE). Il CHMP ha concluso che il rischio di lesioni epatiche è superiore ai benefici nel trattamento delle infezioni micotiche.

I pazienti che assumono attualmente ketoconazolo orale per infezioni micotiche devono fissare un appuntamento non urgente con il proprio medico, al fine di discutere terapie alternative idonee. I medici non devono più prescrivere ketoconazolo orale e devono rivedere le opzioni di trattamento dei pazienti.

La revisione a livello UE del ketoconazolo orale è scaturita dalla sospensione del medicinale in Francia. Secondo le conclusioni dell'agenzia francese per i medicinali (ANSM), il rapporto rischi/benefici del ketoconazolo orale è negativo a causa del livello elevato di lesioni epatiche associate al medicinale e in considerazione dei trattamenti alternativi disponibili attualmente, ritenuti più sicuri. La legislazione europea prevede che vi sia un approccio coordinato quando uno Stato membro intraprende un'azione regolatoria in merito a un medicinale autorizzato in più di un paese.

In seguito alla valutazione dei dati disponibili sui rischi legati al ketoconazolo orale, il CHMP ha concluso che, sebbene le lesioni epatiche, come l'epatite, siano un effetto indesiderato noto dei medicinali antimicotici, l'incidenza e la gravità delle lesioni epatiche associate al ketoconazolo orale sono più elevate rispetto a quelle riferite con altri antimicotici. I timori del CHMP riguardavano il fatto che le lesioni epatiche fossero segnalate subito dopo l'inizio del trattamento alle dosi raccomandate e che non fosse possibile individuare misure in grado di ridurre adeguatamente questo rischio. Il comitato ha concluso inoltre che il beneficio clinico del ketoconazolo orale è incerto, poiché i dati relativi alla sua efficacia sono limitati e non soddisfano gli standard in vigore, e poiché sono disponibili trattamenti alternativi.

In considerazione dell'aumento dell'incidenza di lesioni epatiche e della disponibilità di trattamenti antimicotici alternativi, il CHMP ha concluso che i benefici non superano i rischi. Le formulazioni topiche di ketoconazolo (come creme, unguenti e shampoo) possono continuare a essere utilizzate, data la bassissima quantità di ketoconazolo assorbita dall'organismo con tali formulazioni.



Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che l'ha avallato e ha adottato una decisione definitiva, giuridicamente vincolante in tutta l'UE, in data 11 ottobre 2013.

L'Agenzia europea per i medicinali è a conoscenza dell'uso *off-label* del ketoconazolo per il trattamento dei pazienti con sindrome di Cushing. Al fine di assicurare che tali pazienti non restino privi di trattamento, le autorità nazionali competenti possono rendere disponibili questi medicinali in condizioni controllate.

Informazioni per i pazienti

- Il ketoconazolo orale (per bocca) è stato sospeso in seguito a una revisione dei dati che evidenziavano con questo medicinale livelli di tossicità epatica più elevati rispetto ad altri antimicotici.
- I pazienti attualmente in trattamento con ketoconazolo orale per infezioni micotiche devono consultare il medico, nell'ambito degli appuntamenti di routine, al fine di discutere terapie alternative idonee.
- I pazienti che utilizzano formulazioni topiche di ketoconazolo (come creme, unguenti e shampoo) possono continuare il trattamento, data la bassissima quantità di ketoconazolo assorbita dall'organismo con tali formulazioni.
- In caso di dubbi, i pazienti devono consultare il medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

Gli operatori sanitari devono seguire queste raccomandazioni:

- Poiché il ketoconazolo orale non è più raccomandato, i medici devono rivedere i pazienti in trattamento con questo medicinale per infezioni micotiche, al fine di interrompere il trattamento o scegliere una terapia alternativa adeguata.
- Le formulazioni topiche di ketoconazolo, dato il bassissimo assorbimento sistemico, possono continuare a essere utilizzate secondo le indicazioni attualmente approvate.
- I farmacisti devono indirizzare i pazienti con una prescrizione di ketoconazolo orale per infezioni micotiche al rispettivo medico curante.

Le raccomandazioni dell'agenzia si basano su una revisione, eseguita dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che ha esaminato i dati a disposizione sui benefici del ketoconazolo orale e il rischio di epatotossicità derivati da studi pre-clinici e clinici, segnalazioni di casi spontanee post-immissione in commercio, studi epidemiologici e letteratura scientifica. Il comitato ha inoltre preso in considerazione i consigli di un gruppo di esperti nel trattamento delle infezioni.

- Sebbene il potenziale di epatotossicità sia un effetto di categoria degli antimicotici azolici, i dati valutati dimostrano che l'incidenza e la gravità dell'epatotossicità sono più elevate con il ketoconazolo rispetto ad altri agenti antimicotici¹. I casi di epatotossicità segnalati comprendevano epatite, cirrosi e insufficienza epatica, con esiti fatali o richiedenti il trapianto di fegato.
- L'esordio dell'epatotossicità è avvenuto generalmente nell'intervallo tra 1 e 6 mesi dall'inizio del trattamento, ma è stato riportato anche prima di 1 mese dall'inizio del trattamento e alla dose giornaliera raccomandata di 200 mg.
- Gli studi di efficacia sul ketoconazolo orale sono limitati e non sono stati condotti in sintonia con le linee guida più recenti². Vi sono inoltre dati inadeguati a sostegno dell'efficacia del ketoconazolo

quando altri trattamenti non abbiano avuto successo o non siano stati tollerati, o laddove sia stata rilevata resistenza.

- Le misure di minimizzazione dei rischi proposte, quali la limitazione della durata del trattamento o la restrizione dell'uso a pazienti refrattari o intolleranti a trattamenti alternativi e a medici con esperienza nel trattamento di infezioni micotiche rare, non sono state ritenute sufficienti a ridurre il rischio di epatotossicità a un livello accettabile.

Bibliografia.

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.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

Il ketoconazolo è un medicinale antimicotico utilizzato per il trattamento delle infezioni causate da dermatofiti e lieviti. Il ketoconazolo assunto per via orale (per bocca) è autorizzato nell'UE dal 1980; in seguito si sono rese disponibili formulazioni topiche (per uso cutaneo), come creme, unguenti e shampoo.

Formulazioni orali del ketoconazolo sono state autorizzate nell'UE attraverso procedure nazionali e sono attualmente disponibili in diversi Stati membri dell'UE con varie denominazioni commerciali, tra cui Nizoral e Fungoral.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

La revisione del ketoconazolo orale è stata avviata nel luglio 2011 su richiesta della Francia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Nel giugno 2011, l'agenzia francese per i medicinali ha concluso che il rapporto rischi/benefici del ketoconazolo orale fosse negativo e ha sospeso le autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti in Francia. Di conseguenza, l'agenzia francese ha chiesto all'EMA di eseguire una valutazione completa del rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ketoconazolo orale e di esprimere un parere riguardo all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio in tutta l'UE.

La revisione del ketoconazolo orale è stata eseguita dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, responsabile di tutte le questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere finale dell'EMA.

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che ha emesso una decisione definitiva, giuridicamente vincolante e valida in tutta l'UE.

Per il ritiro della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il ketoconazolo orale dovrà fornire dati convincenti, che identifichino un gruppo di pazienti in cui i vantaggi del medicinale superano i rischi.

Per contattare i nostri addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu