

# **AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco**

## **Ketoconazolo per infezioni fungine: FDA rinnova divieto di prescrizione**

24 Maggio 2016

Nei giorni scorsi la Food and Drug Administration (FDA) ha pubblicato un aggiornamento all'annuncio di sicurezza già diffuso nel 2013 rivolto agli operatori sanitari per allertarli a non prescrivere farmaci antimicotici a base di ketoconazolo in compresse per il trattamento delle infezioni fungine della pelle e delle unghie, usi peraltro non approvati. Si conferma infatti il rischio di gravi danni al fegato, problemi alle ghiandole surrenali e interazioni serie con altri farmaci che superano i benefici del ketoconazolo nel trattamento di queste condizioni.

Nell'Unione Europea i medicinali contenenti ketoconazolo per via orale sono stati sospesi nel 2013 a seguito di una revisione da parte del Comitato per la valutazione dei medicinali ad uso umano (CHMP) dell'EMA, mentre negli Stati Uniti rimangono autorizzati per gravi infezioni fungine sistemiche, qualora non sia disponibile nessun'altra terapia antimicotica.

Il CHMP aveva infatti concluso che il rischio di danno epatico è maggiore rispetto ai benefici del farmaco nel trattamento delle infezioni fungine e ne aveva disposto la sospensione in ragione della disponibilità di farmaci antimicotici alternativi validi. Dopo la revisione del CHMP del 2013, l'anno successivo è stato autorizzato nell'UE il medicinale Ketoconazolo HRA (contenente ketoconazolo in forma orale) per il trattamento della sindrome di Cushing (un disturbo ormonale causato da alti livelli di cortisolo). Poiché il farmaco è prescritto da specialisti, viene ritenuta bassa la probabilità di una sua prescrizione per impieghi off-label



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 antimicotici<sup>1</sup>. 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 recenti<sup>2</sup>. 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](mailto:press@ema.europa.eu)

### **FDA Drug Safety Communication**

FDA warns that prescribing of ketoconazole oral tablets for unapproved uses including skin and nail infections continues; linked to patient death

This is an update to the FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems issued on [July 26, 2013](#).

#### **Safety Announcement**

**[05-19-2016]** The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning health care professionals to avoid prescribing the antifungal medicine ketoconazole oral tablets to treat skin and nail fungal infections. Use of this medication carries the risk of serious liver damage, adrenal gland problems, and harmful interactions with other medicines that outweigh its benefit in treating these conditions, which are not approved uses of the drug.

We approved label changes for oral ketoconazole tablets in 2013 to reflect these serious risks and to remove the indications for treatment of skin and nail fungal infections. However, an FDA safety review found that oral ketoconazole continues to be prescribed for these types of conditions. In the 18 months ending in June 2015, skin and nail fungal infections were the only diagnoses<sup>1</sup> cited for the use of oral ketoconazole in an office-based physician surveys database.<sup>2</sup> Since the 2013 labeling changes, one patient death has been reported to the FDA due to liver failure associated with oral ketoconazole prescribed to treat a fungal infection of the nails.

**Health care professionals** should use ketoconazole tablets only to treat serious fungal infections when no other antifungal therapies are available. Skin and nail fungal infections in otherwise healthy persons are not life-threatening, and so the risks associated with oral ketoconazole outweigh the benefits. Other treatment options are available over-the-counter and by prescription, but are also associated with risks that should be weighed against their benefits.

**Patients** should discuss with their health care professionals the risks and benefits of available therapies before using any medicine to treat skin and nail fungal infections. Patients taking ketoconazole tablets should seek medical attention right away if they experience any of these signs and symptoms of liver problems, which include loss of appetite, nausea, vomiting, or abdominal discomfort; yellowing of the skin or the whites of the eyes (jaundice); unusual darkening of the urine or lightening of the stools; or pain and discomfort in the right upper abdomen where the liver is located.

Ketoconazole in tablet form is indicated to treat serious infections caused by fungi and should be used only when other effective therapy is not available or tolerated. It works by killing the

fungus or preventing it from growing. During the 12-month period ending in June 2015, approximately 217,000 patients received dispensed prescriptions for oral ketoconazole from U.S. outpatient retail pharmacies.<sup>3</sup> Ketoconazole is only available as a generic. The topical forms of ketoconazole that are applied to the skin or nails have not been associated with liver damage, adrenal problems, or drug interactions.

In a [July 2013 Drug Safety Communication](#), we warned that ketoconazole tablets should not be used as a first-line treatment for any fungal infection because it can cause severe liver injury and adrenal gland problems, and advised it can lead to harmful interactions with other medicines. We determined that the risks outweigh the benefits for treating skin and nail fungal infections and approved label changes removing this indication from the drug label and limited its labeled indication to treating only serious fungal infections.

We urge health care professionals and patients to report side effects involving ketoconazole to the FDA MedWatch program, using the information in the “Contact FDA” box at the bottom of the page.

## References

1. Diagnoses captured for ICD-9 codes 111.x, 110.s, and 782.x.
2. Encuity Research, LLC, Treatment Answers (TM). Jan 2012 through June 2014 & Jan 2014 through June 2015. Extracted August 2015.
3. IMS Health: Vector One® Total Patient Tracker (TPT). July 2014-June 2015. Extracted August 2015.

## Related Information

The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs are Safe and Effective  
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143534.htm>

Thinking it Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines  
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143558.htm>

---