

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

11.1.2018

Ketoconazole HRA®: Informace o riziku hepatotoxicity

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

po dohodě s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL) by Vás tímto společnost Laboratoire HRA Pharma ráda informovala o důležité skutečnosti vztahující se k bezpečnosti přípravku Ketoconazole HRA, který je schválený k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých a dospívajících starších 12 let.

Souhrn

- **Zahájení léčby přípravkem Ketoconazole HRA a dohled nad ní musí provádět lékař se zkušenostmi s léčbou Cushingova syndromu a s příslušným vybavením k monitorování biochemických odpovědí, jelikož je nutné upravit dávkování tak, aby odpovídalo terapeutické potřebě pacienta, doložené normalizací hladin kortizolu.**
- **Přípravek Ketoconazole HRA je kontraindikován u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním jater a/nebo u pacientů, u kterých hladiny jaterních enzymů před léčbou přesahují 2násobek horního limitu normálu.**
- **Jako opatření před závažným poškozením jater je nutné sledovat funkční jaterní testy u všech pacientů léčených přípravkem Ketoconazole HRA, a to před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu, jak se uvádí v informacích o přípravku:**
 - **Před zahájením léčby:**
 - Změřte hladinu jaterních enzymů (ASAT, ALAT, gama-GT a alkalická fosfatáza) a bilirubinu.
 - Uvědomte pacienty o riziku hepatotoxicity a o tom, že musí ukončit léčbu a ihned se obrátit na lékaře, jestliže se nebudou cítit dobře nebo se u nich rozvinou příznaky jako anorexie, nevolnost, zvracení, únava, ikterus, bolest břicha a nebo tmavá moč. V případě těchto příznaků je nutné ihned ukončit léčbu a provést funkční jaterní testy.
 - **Během léčby:**
 - Provádějte důkladné klinické sledování.
 - V pravidelných intervalech měřte hladiny jaterních enzymů (ASAT, ALAT, gama-GT a alkalická fosfatáza) a bilirubinu:
 - jednou týdně po dobu jednoho měsíce od zahájení léčby,

- poté jednou měsíčně po dobu 6 měsíců,
 - jednou týdně po dobu jednoho měsíce, pokud došlo k navýšení dávky.
- **V případě nárůstu v hladině jaterních enzymů na méně než 3násobek horního limitu normálu je třeba sledovat funkční jaterní testy častěji a denní dávku snížit nejméně o 200 mg.**
 - **V případě nárůstu v hladině jaterních enzymů na 3násobek horního limitu normálu nebo více je třeba ihned ukončit podávání přípravku Ketoconazole HRA a nesmí se znovu nasadit kvůli riziku závažné hepatotoxicity.**
- **Přípravek Ketoconazole HRA se musí bez prodlení přestat podávat, jestliže se rozvinou klinické příznaky hepatitidy.**
 - **Při dlouhodobé léčbě (delší než 6 měsíců):**

Ačkoli se hepatotoxicita objeví nejčastěji při zahájení léčby a v prvních šesti měsících léčby, je nutné i nadále sledovat jaterní enzymy podle lékařských kritérií. Při navýšení dávky po uplynutí prvních šesti měsíců léčby z preventivních důvodů znovu sledujte hladiny jaterních enzymů jednou týdně po dobu jednoho měsíce.

Bližší informace k riziku hepatotoxicity

Přípravek Ketoconazole HRA je schválený k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých a dospívajících. Doporučené dávkování při zahájení léčby je 400–600 mg denně podávaných perorálně ve dvou nebo třech samostatných dávkách. Tuto dávku lze rychle navýšit na 800–1 200 mg denně ve dvou nebo třech samostatných dávkách.

Tablety ketokonazolu k perorálnímu užití jako antimykotikum byly dříve v Evropě předmětem postupu přezkoumání vzhledem k ohrožení veřejného zdraví kvůli riziku hepatotoxicity. V roce 2013 bylo rozhodnutí o registraci perorálních léčiv obsahujících ketokonazol a indikovaných jako antimykotika dočasně staženo u případů, kdy byla doporučená denní dávka 200 mg/den.

Nástup hepatotoxicity při užívání ketokonazolu se obvykle objeví 1 až 6 měsíců po zahájení léčby, ale byly hlášeny i případy nástupu kratšího než 1 měsíc (včetně několika dní) po zahájení léčby nebo po navýšení dávky. Většina klinických zjištění pochází z používání ketokonazolu k antimykotické léčbě. Mechanismus poškození jater jako sekundárního účinku ketokonazolu není dosud zcela objasněn. Kromě případů akutní hepatitidy bývají nejčastěji pozorovány mírné asymptomatické nárůsty jaterních enzymů.

Další informace

Více informací naleznete v informacích o přípravku Ketoconazole HRA 200 mg tablety. Pokud máte otázky lékařského zaměření, můžete se obrátit na místního zástupce společnosti HRA Pharma, společnost Akacia Group, s.r.o., email simek@akacia.eu nebo e-mailem na naše lékařské oddělení medinfo-od@hra-pharma.com.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL. Vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Jakékoli podezření na nežádoucí účinky pozorované při použití přípravku Ketoconazole HRA můžete hlásit také oddělení farmakovigilance společnosti HRA, e-mailem na adresu pharmacovigilance@hra-pharma.com, nebo místnímu zástupci společnosti HRA Pharma, společnosti Akacia Group, s.r.o., email simek@akacia.eu.

S pozdravem

Delphine Cossard
Head of Pharmacovigilance – EUQPPV
Laboratoire HRA Pharma

