

30. studenoga 2015.

**Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od hepatotoksičnosti povezanim s primjenom lijeka Ketoconazole HRA (ketokonazol)**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) Laboratoire HRA Pharma Vas želi obavijestiti o važnoj sigurnosnoj informaciji vezano za lijek Ketoconazole HRA, koji je odobren za liječenje endogenog Cushingovog sindroma u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

**Sažetak**

- Liječenje lijekom Ketoconazole HRA treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju Cushingovog sindroma te odgovarajućom opremom za praćenje biokemijskih odgovora jer je dozu nužno prilagoditi terapijskim potrebama bolesnika na temelju normalizacije razina kortizola.
- Ketoconazole HRA je kontraindiciran u bolesnika s akutnom ili kroničnom bolesti jetre i/ili ako su razine jetrenih enzima prije početka liječenja više od 2 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (> 2x ULN).
- Kako bi se smanjio rizik od teškog oštećenja jetre, prije početka terapije i periodično tijekom terapije treba u skladu s preporukama navedenim u Sažetku opisa svojstava lijeka u svih bolesnika koji primaju Ketoconazole HRA obvezno pratiti funkciju jetre:

**Prije početka liječenja:**

- izmjeriti enzime jetre (AST, ALT, GGT i alkalnu fosfatazu) i razine bilirubina
- obavijestiti bolesnike o riziku od hepatotoksičnosti, uključujući potrebu da prekinu terapiju i odmah obavijeste liječnika ako se osjećaju loše ili u slučaju pojave simptoma kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, umor, žutica, bol u abdomenu ili taman urin. Ako se ovi simptomi pojave, treba odmah prekinuti liječenje i provesti testove funkcije jetre.

**Tijekom liječenja:**

- bolesnika treba pomno klinički pratiti

- redovito treba mjeriti razine jetrenih enzima (AST, ALT, GGT i alkalnu fosfatazu) i bilirubina:
  - jednom tjedno tijekom mjesec dana od početka liječenja
  - zatim jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci
  - jednom tjedno tijekom mjesec dana nakon svakog povećanja doze.
  
- **U slučaju povećanja razine jetrenih enzima za manje od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (< 3x ULN), treba češće kontrolirati funkciju jetre, a dnevnu dozu treba smanjiti za najmanje 200 mg.**
  
- **Ako je povećanje jetrenih enzima jednako ili veće od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (> 3x ULN), terapiju Ketoconazoleom HRA treba odmah prekinuti te je se ne smije ponovno uvoditi zbog rizika od ozbiljne hepatičke toksičnosti.**
  
- **Ako se razviju klinički simptomi hepatitisa, liječenje lijekom Ketoconazole HRA treba bez odgode prekinuti.**
- **U slučaju dugotrajnog liječenja (dulje od 6 mjeseci):**
  - lako se hepatotoksičnost obično očituje na početku liječenja i unutar prvih šest mjeseci liječenja, jetrene enzime valja pratiti u skladu s medicinskim kriterijima. U slučaju povećanja doze nakon prvih šest mjeseci liječenja moraju se, kao mjera opreza, u razdoblju od mjesec dana jednom tjedno provjeravati razine jetrenih enzima.

#### **Daljnje informacije o riziku od hepatotoksičnosti**

Ketoconazole HRA je odobren za liječenje endogenog Cushingovog sindroma u odraslih i adolescenata. Preporučena doza na početku liječenja iznosi 400 – 600 mg/dan peroralno, podijeljena u dvije ili tri doze, a brzo se može povisiti na dozu od 800 – 1200 mg/dan podijeljenu u dvije ili tri doze.

Oralne tablete ketokonazola za liječenje gljivičnih infekcija bile su ranije predmet arbitražnog postupka u Europi zbog javnozdravstvenog rizika od hepatotoksičnosti. Odobrenje za stavljanje u promet oralnih lijekova koji sadrže ketokonazol, a indicirani su za antifungalnu terapiju, suspendirano je 2013. godine za preporučenu dnevnu dozu od 200 mg/dan.

Hepatotoksični učinak se obično javlja između jednog i šest mjeseci od početka liječenja, ali su prijavljeni i slučajevi u kojima se javio unutar mjesec dana od početka liječenja (nakon nekoliko dana) ili nakon povećanja doze. Kliničko iskustvo temelji se uglavnom na uporabi ketokonazola kao antifungalne terapije. Mehanizam oštećenja jetre posljedično primjeni ketokonazola nije u potpunosti razjašnjen. Osim slučajeva akutnog hepatitisa najčešće je primijećeno blago asimptomatsko povećanje jetrenih enzima.

#### **Dodatne informacije**

Više informacija nalazi se u informacijama o lijeku za Ketoconazole HRA 200 mg tablete. U slučaju bilo kakvih medicinskih pitanja možete se obratiti ugovornom predstavniku tvrtke HRA Pharma, društvu Arenda d.o.o., Medarska 56b, HR-10090 Zagreb, telefon: 01/644 44 80, telefaks: 01/644 44 89, adresa elektroničke pošte: [arenda@arenda.hr](mailto:arenda@arenda.hr) ili pošaljite poruku e-pošte medicinskom odjelu tvrtke na [medinfo-od@hra-pharma.com](mailto:medinfo-od@hra-pharma.com).

## Poziv na prijavljivanje nuspojava

Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka Ketoconazole HRA u skladu s nacionalnim zahtjevima preko nacionalnog sustava spontanog prijavljivanja putem:

- on-line aplikacije za prijavu nuspojava dostupne na internetskoj stranici [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ove aplikacije, iako je ona primarno namijenjena za prijave sumnji na nuspojavu od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijava putem ove aplikacije potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.
- obrasca dostupnog na internetskim stranicama [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr). Prijave je moguće poslati elektronskom poštom u Word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)), poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb) ili telefaksom (01/488 41 10).

Bilo kakvu sumnju na nuspojavu primijećenu tijekom primjene lijeka Ketoconazole HRA možete prijaviti lokalnoj osobi odgovornoj za farmakovigilanciju tvrtke Laboratoire HRA Pharma (Zoran Gardašanić, dr. med. spec., telefon: 01/64 44 480, adresa elektroničke pošte: [vigilance@arendapharma.com](mailto:vigilance@arendapharma.com)) ili pošaljite poruku e-pošte na [pharmacovigilance@hra-pharma.com](mailto:pharmacovigilance@hra-pharma.com).

S poštovanjem,

Zoran Gardašanić, dr. med. spec.  
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

