



**HRA PHARMA**  
15 RUE BERANGER  
75 003 PARIS  
FRANCE

TEL : +33(0) 1 40 33 11 30  
FAX : +33(0) 1 40 33 12 31

30. júna 2017

## PRIAMA KOMUNIKÁCIA SO ZDRAVOTNÍCKYMI PRACOVNÍKMI

### Ketoconazole HRA® 200 mg tablety - informácia o riziku hepatotoxicity

Vážený pán doktor, vážená pani doktorka,

so súhlasom Európskej agentúry pre lieky (EMA) a Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠUKL) si vás spoločnosť Laboratoire HRA Pharma dovoľuje informovať o dôležitých bezpečnostných informáciách súvisiacich s liekom Ketoconazole HRA 200 mg tablety, ktorý je schválený na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu u dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov.

#### Súhrn

- **Liečbu liekom Ketoconazole HRA 200 mg tablety majú začať a kontrolovať lekári so skúsenosťami v liečbe Cushingovho syndrómu, ktorí majú k dispozícii potrebné vybavenie na sledovanie biochemických odpovedí. Dávkovanie je totiž nutné upravovať tak, aby boli splnené terapeutické potreby pacienta a liečba viedla k normalizácii hladín kortizolu.**
- **Liek Ketoconazole HRA 200 mg tablety je kontraindikovaný u pacientov s akútnym alebo chronickým ochorením pečene a/alebo v prípade, ak majú hladiny pečeňových enzýmov pred liečbou hodnotu vyššiu než 2-násobok horného limitu normálu.**
- **S cieľom minimalizovať riziko závažného poškodenia pečene je potrebné monitorovať u všetkých pacientov, ktorí užívajú liek Ketoconazole HRA 200 mg tablety, funkciu pečene na základe testov pred začiatkom liečby a následne pravidelne podľa odporúčaní uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku:**
  - **Pred začatím liečby:**
    - vyšetrite hladinu pečeňových enzýmov (AST, ALT, GGT a alkalickéj fosfatázy) a bilirubínu,
    - informujte pacientov o riziku hepatotoxicity vrátane nutnosti okamžitého ukončenia liečby a kontaktovania sa so svojím lekárom, ak sa nebudú cítiť dobre alebo ak sa objavia príznaky ako je nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie, únava, žltacka, bolesť brucha alebo tmavý moč. Ak sa objavia tieto príznaky, liečbu je nutné ihneď ukončiť a vykonať testy pečeňových funkcií.
  - **Počas liečby:**
    - je nutné zaistiť starostlivé klinické sledovanie,



**HRA PHARMA**  
15 RUE BERANGER  
75 003 PARIS  
FRANCE

TEL : +33(0) 1 40 33 11 30  
FAX : +33(0) 1 40 33 12 31

- je nutné pravidelne merať hladinu pečeňových enzýmov (AST, ALT, GGT a alkalickéj fosfatázy) a bilirubínu v intervaloch:
    - týždenne po dobu jedného mesiaca od začatia liečby,
    - potom mesačne po dobu 6 mesiacov,
    - týždenne po dobu jedného mesiaca pri zvýšení dávky.
  - **Ak dôjde k zvýšeniu hladiny pečeňových enzýmov na menej než 3-násobok horného limitu normálu, je nutné zaistiť častejšie sledovanie funkcie pečene na základe testov a znížiť dennú dávku aspoň o 200 mg.**
  - **Ak dôjde k zvýšeniu hladiny pečeňových enzýmov na 3-násobok horného limitu normálu alebo viac, liek Ketoconazole HRA 200 mg tablety je nutné ihneď vysadiť a opäť už nezavádzať, pretože hrozí riziko závažnej hepatotoxicity.**
- **Ak sa objavia klinické príznaky hepatitídy, liek Ketoconazole HRA 200 mg tablety je nutné ihneď vysadiť.**
  - **Pri dlhodobej liečbe (viac ako 6 mesiacov):**  
Aj keď sa príznaky hepatotoxicity obvykle objavia na začiatku liečby a v priebehu prvých šiestich mesiacov, je nutné monitorovať pečeňové enzýmy v súlade s medicínskymi kritériami. V rámci bezpečnostných opatrení je pri zvýšení dávky po prvých šiestich mesiacoch liečby nutné testy pečeňových enzýmov opakovať týždenne po dobu jedného mesiaca.

### Ďalšie informácie o riziku hepatotoxicity

Liek Ketoconazole HRA 200 mg tablety je schválený na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu u dospelých a dospievajúcich. Odporúčané úvodné dávkovanie je 400 – 600 mg/deň perorálne rozdelené do dvoch alebo troch dávok. Túto dávku je možné rýchlo zvýšiť na 800 – 1 200 mg/deň rozdelenú do dvoch alebo troch dávok.

Perorálne tablety ketokonazolu používané v antimykotickej liečbe boli v minulosti v Európe predmetom preskúmania z dôvodu obáv o verejné zdravie týkajúcich sa rizika hepatotoxicity. V roku 2013 boli pozastavené rozhodnutia o registrácii perorálnych liekov obsahujúcich ketokonazol v antimykotickej indikácii v prípadoch, kde odporúčaná denná dávka bola 200 mg/deň.

Rozvoj hepatotoxicity sa pri ketokonazole zvyčajne vyskytuje medzi 1. až 6. mesiacom od začatia liečby, ale bol hlásený aj skôr ako po 1. mesiaci (vrátane niekoľkých dní) od začatia liečby alebo pri zvýšení dávky. Väčšina klinických skúseností pochádza z používania



**HRA PHARMA**  
15 RUE BERANGER  
75 003 PARIS  
FRANCE

TEL : +33(0) 1 40 33 11 30  
FAX : +33(0) 1 40 33 12 31

ketokonazolu v rámci antimykotickej liečby. Mechanizmus poškodenia pečene sekundárne ketokonazolom nie je úplne jasný. Okrem prípadov akútnej hepatitídy sa najčastejšie pozoruje výskyt mierneho asymptomatického zvýšenia hladín pečeňových enzýmov.

### Ďalšie informácie

Ďalšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku Ketoconazole HRA 200 mg tablety. Ak máte akékoľvek medicínske otázky, kontaktujte lokálneho zástupcu spoločnosti MUDr. Rastislav Edelstein, tel.: +421 907 471 856 alebo obráťte sa e-mailom na medicínske oddelenie spoločnosti na adrese: [medinfo-od@hra-pharma.com](mailto:medinfo-od@hra-pharma.com).

### Výzva na hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním liekov prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk).

Hlásenie je možné zaslať aj elektronicky: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Všetky podozrenia na nežiaduce účinky lieku Ketoconazole HRA 200 mg tablety sa môžu tiež hlásiť spoločnosti Laboratoire HRA Pharma, kontaktujte lokálneho zástupcu spoločnosti MUDr. Rastislav Edelstein, tel.: +421 907 471 856 alebo mailom: [pharmacovigilance@hra-pharma.com](mailto:pharmacovigilance@hra-pharma.com)

S pozdravom

Delphine Cossard  
European Qualified Person for Pharmacovigilance