

12 de Abril de 2016

COMUNICAÇÃO DIRIGIDA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Ketoconazole HRA®: Informação sobre o risco de hepatotoxicidade

Exmo(a). Senhor(a) Dr.(a),

O Laboratoire HRA Pharma, conforme acordado com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., vem por este meio comunicar-lhe importantes informações de segurança sobre o Ketoconazole HRA, indicado para o tratamento da síndrome de Cushing endógena em adultos e adolescentes com mais de 12 anos.

Resumo

- O tratamento com Ketoconazole HRA deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento da síndrome de Cushing e que tenham as instalações adequadas para a monitorização das respostas bioquímicas, uma vez que a dose tem de ser ajustada à necessidade terapêutica do doente, com base na normalização dos níveis de cortisol.
- O Ketoconazole HRA está contraindicado em doentes com doença hepática aguda ou crónica e/ou se os níveis das enzimas hepáticas antes do tratamento forem superiores a 2 vezes o limite superior do valor normal.
- Para minimizar o risco de lesão hepática grave, é obrigatória a monitorização da função hepática em todos os doentes que recebam Ketoconazole HRA antes de iniciar o tratamento e, em seguida, periodicamente, conforme descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM):
 - Antes de iniciar o tratamento:
 - Medir as enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, gama-GT e fosfatase alcalina) e a bilirrubina.
 - Informar os doentes acerca do risco de hepatotoxicidade, incluindo a interrupção do tratamento e contactar imediatamente o médico se se sentirem indispostos ou no caso de sintomas como anorexia, náusea, vómitos, fadiga, icterícia, dor abdominal ou urina escura.

Caso ocorram, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e devem ser realizados testes da função hepática.

○ **Durante o tratamento:**

- Deve ser efetuado um acompanhamento clínico próximo.
 - Devem ser realizadas medições das enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, gama-GT e fosfatase alcalina) e da bilirrubina a intervalos frequentes:
 - Semanalmente durante um mês após o início do tratamento
 - Em seguida, mensalmente durante 6 meses
 - Semanalmente durante um mês sempre que a dose for aumentada.
 - No caso de um aumento nas enzimas hepáticas inferior a 3 vezes o limite superior do valor normal, devem ser realizados testes da função hepática mais frequentes e a dose diária deve ser reduzida em, no mínimo, 200 mg.
 - No caso de um aumento nas enzimas hepáticas igual ou superior a 3 vezes o limite superior do valor normal, o Ketoconazole HRA deve ser imediatamente interrompido e não deve ser reintroduzido devido ao risco de toxicidade hepática grave.
- O Ketoconazole HRA deve ser descontinuado de imediato se surgirem sintomas clínicos de hepatite.
 - No caso de tratamento de longo prazo (mais de 6 meses):

Embora a hepatotoxicidade seja, habitualmente, observada no início do tratamento e nos primeiros seis meses de tratamento, a monitorização das enzimas hepáticas deve ser realizada sob critérios médicos. Como medida de precaução, no caso de um aumento da dose após os primeiros seis meses de tratamento, a monitorização das enzimas hepáticas deve ser repetida semanalmente durante um mês.

Informações adicionais sobre o risco de hepatotoxicidade

O Ketoconazole HRA está autorizado no tratamento da síndrome de Cushing endógena em adultos e adolescentes. A dose inicial recomendada é de 400-600 mg/dia, tomada oralmente em duas ou três doses divididas. Esta dose pode ser rapidamente aumentada para 800-1200 mg/dia em duas ou três doses divididas.

O cetoconazol, na forma de comprimidos orais, na indicação anti-fúngica, foi sujeito a um procedimento de avaliação na Europa devido a uma preocupação de saúde pública relativa ao risco de hepatotoxicidade. Em 2013, as autorizações de introdução no mercado de medicamentos orais contendo cetoconazol na indicação anti-fúngica foram suspensas quando a dose diária recomendada era de 200 mg/dia.

O aparecimento de hepatotoxicidade com cetoconazol ocorre, habitualmente, entre 1 e 6 meses após o início do tratamento, mas também foi reportada a sua ocorrência antes de 1 mês (incluindo alguns dias) após o início do tratamento, ou no caso de um aumento da dose. A maior parte da experiência clínica resulta da utilização de cetoconazol como terapêutica anti-fúngica. O mecanismo da lesão hepática secundária ao cetoconazol não está totalmente esclarecido. Para além dos casos de hepatite aguda, a observação mais frequente é a ocorrência de ligeiros aumentos, assintomáticos, das enzimas hepáticas.

Outras informações

São fornecidas mais informações no RCM do medicamento Ketoconazole HRA 200 mg comprimidos. No caso de qualquer questão médica, pode contactar o departamento médico da HRA Pharma através do e-mail medinfo-od@hra-pharma.com ou o representante local da HRA Pharma, HRA Pharma Iberia S.L., Sucursal em Portugal através do e-mail farmacovigilancia.ib@hra-pharma.com

Contactos para notificação

Por favor notifique quaisquer suspeitas de reações adversas a este medicamento ao INFARMED, I.P. e/ou ao Titular de AIM através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P

Formulário online do Portal RAM (preferencialmente) disponível em:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800 222 444 (gratuita)

Fax: 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Contactos do representante local do Titular de AIM:

HRA Pharma Iberia S.L., Sucursal em Portugal

Avenida da Liberdade, n.º 110

1269-046 Lisboa

Telefone: 707 501 996

E-mail: farmacovigilancia.ib@hra-pharma.com

Contactos da HRA Pharma

E-mail: pharmacovigilance@hra-pharma.com.

Atenciosamente,

Delphine Cossard

Head of Pharmacovigilance – Deputy EUQPPV

