

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

15 giugno 2015

Ketoconazole HRA® : informazioni sul rischio di epatotossicità

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

in accordo con l'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), Laboratoire HRA Pharma desidera comunicarLe importanti informazioni di sicurezza relative a Ketoconazole HRA, autorizzato per il trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età.

Sintesi

- **La terapia con Ketoconazole HRA deve iniziare e proseguire sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento della sindrome di Cushing che abbiano a disposizione strutture idonee al monitoraggio delle risposte biochimiche, dal momento che il dosaggio deve essere adeguato alle esigenze terapeutiche del paziente, in base alla normalizzazione dei livelli di cortisolo.**
- **Ketoconazole HRA è controindicato in pazienti con epatopatia acuta o cronica e/o se i livelli pre-trattamento degli enzimi epatici sono oltre 2 volte superiori al limite superiore di normalità.**
- **Per ridurre al minimo il rischio di danno epatico grave, il monitoraggio della funzionalità epatica è obbligatorio per tutti i pazienti che ricevono Ketoconazole HRA prima dell'inizio della terapia e in seguito periodicamente come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto:**
 - **Prima di iniziare il trattamento:**
 - misurare gli enzimi epatici (ASAT, ALAT, gammaGT e fosfatasi alcalina) e la bilirubina
 - informare i pazienti dei rischi di epatotossicità, compresa la necessità di interrompere il trattamento e di contattare il medico immediatamente in caso di malessere o di sintomi come anoressia, nausea, vomito, affaticamento, ittero, dolore addominale o urine scure. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e devono essere eseguiti i test della funzionalità epatica.
 - **Durante il trattamento:**
 - deve essere eseguito un controllo clinico rigoroso

- si deve eseguire ad intervalli frequenti la misurazione degli enzimi epatici (ASAT, ALAT, gammaGT e fosfatasi alcalina) e della bilirubina:
 - con cadenza settimanale per un mese dopo l'inizio del trattamento
 - quindi con cadenza mensile per 6 mesi
 - con cadenza settimanale per un mese ogni volta che si aumenta la dose.
 - **In caso di incremento degli enzimi epatici inferiore a 3 volte il limite superiore di normalità, deve essere eseguito un monitoraggio più frequente dei valori della funzionalità epatica e la dose giornaliera deve essere ridotta di almeno 200 mg.**
 - **In caso di incremento degli enzimi epatici uguale o superiore a 3 volte il limite superiore di normalità, Ketoconazole HRA deve essere immediatamente interrotto e non deve essere reintrodotta a causa del rischio di grave epatotossicità.**
- **Ketoconazole HRA deve essere interrotto immediatamente se si sviluppano sintomi clinici di epatite.**
 - **In caso di trattamento a lungo termine (oltre 6 mesi):**

Sebbene l'epatotossicità si osservi generalmente all'inizio del trattamento ed entro i primi sei mesi di terapia, il monitoraggio degli enzimi epatici deve essere effettuato secondo criteri medici. Come misura precauzionale, in caso di aumento della dose dopo i primi sei mesi di trattamento, il monitoraggio degli enzimi epatici deve essere ripetuto con cadenza settimanale per un mese.

Ulteriori informazioni sul rischio di epatotossicità

Ketoconazole HRA è autorizzato per il trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti. Il dosaggio raccomandato all'inizio della terapia è 400-600 mg/die assunti oralmente in due o tre dosi suddivise; questa dose può essere aumentata rapidamente a 800-1.200 mg/die in due o tre dosi suddivise.

Il ketoconazolo in compresse orali nell'indicazione antimicotica è stato precedentemente sottoposto a una procedura di *referral* in Europa per questioni di salute pubblica correlate al rischio di epatotossicità. Nel 2013, le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali orali contenenti ketoconazolo nell'indicazione antimicotica, in cui la dose giornaliera raccomandata era di 200 mg/die, sono state sospese.

L'epatotossicità con il ketoconazolo insorge generalmente tra 1 e 6 mesi dall'inizio del trattamento, ma è stata osservata anche prima di 1 mese (anche pochi giorni) dopo l'inizio della terapia o in caso di aumento della dose. La maggior parte delle esperienze cliniche deriva dall'uso del ketoconazolo come terapia antimicotica. Il meccanismo di danno epatico secondario al ketoconazolo non è del tutto chiaro. Oltre ai casi di epatite acuta, il riscontro più frequente è un lieve innalzamento asintomatico degli enzimi epatici.

Ulteriori informazioni

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Ketoconazole HRA 200 mg compresse contiene ulteriori informazioni al riguardo.

Segnalazioni

La preghiamo di segnalare eventuali reazioni avverse sospette a qualsiasi medicinale alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA attraverso:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.