



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

Juli 2015

Ketoconazole HRA® : Risiko for hepatotoksisitet

Kjære helsepersonell,

I samarbeid med det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) og Statens legemiddelverk, ønsker Laboratoire HRA Pharma å gi deg viktig sikkerhetsinformasjon i forbindelse med Ketoconazole HRA, godkjent til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne og ungdom over 12 år.

Sammendrag

- **Behandling med Ketoconazole HRA skal initieres og overvåkes av leger med erfaring i behandling av Cushings syndrom og med egnede fasiliteter for å overvåke biokjemiske responser, siden dosen må justeres for å imøtekomme pasientens terapeutiske behov, basert på normaliseringen av kortisolnivåer.**
- **Ketoconazole HRA er kontraindisert hos pasienter med akutt eller kronisk leversykdom og/eller hvis leverenzymnivåene før behandling er over to ganger den øvre normalgrensen.**
- **For å redusere risikoen for alvorlig leverskade er overvåkning av leverfunksjonstester obligatorisk hos alle pasienter som får Ketoconazole HRA før initiering og deretter regelmessig, som anbefalt i produktinformasjonen:**
 - **Før du starter behandlingen:**
 - mål leverenzymmer (ASAT, ALAT, gamma GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin
 - informer pasientene om risikoen for hepatotoksisitet, inkludert at de må stanse behandlingen og kontakte lege øyeblikkelig hvis de føler seg dårlige eller har symptomer som anoreksi, kvalme, oppkast, utmattelse, gulsott, abdominalsmerter eller mørk urin. Hvis disse oppstår, skal behandlingen stanses øyeblikkelig og leverfunksjonstester utføres.

- **Under behandlingen:**



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

- nøye klinisk oppfølging må utføres
 - måling av leverenzymmer (ASAT, ALAT, gamma GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin skal utføres ved hyppige intervaller:
 - ukentlig i én måned etter initiering av behandlingen
 - deretter månedlig i 6 måneder
 - ukentlig i én måned når dosen økes.
 - Ved en økning av leverenzymmer under tre ganger den øvre normalgrensen, skal hyppigere overvåkning av leverfunksjonstester utføres, og døgndosen skal reduseres med minst 200 mg.
 - Ved en økning av leverenzymmer tilsvarende tre ganger eller mer enn den øvre normalgrensen, skal Ketoconazole HRA stanses øyeblikkelig, og skal ikke initieres igjen grunnet risikoen for alvorlig hepatotoksisitet.
- Ketoconazole HRA skal seponeres øyeblikkelig hvis det utvikles kliniske symptomer på hepatitt.
 - Ved langtidsbehandling (over seks måneder):

Selv om hepatotoksisitet normalt observeres ved initiering av behandlingen og i løpet av de første seks behandlingsmånedene, skal overvåkning av leverenzymmer utføres i henhold til medisinske kriterier. Som en forholdsregel, hvis dosen økes etter de første seks behandlingsmånedene, skal overvåkning av leverenzymmer gjentas ukentlig i én måned.

Tilleggsinformasjon om risikoen for hepatotoksisitet

Ketoconazole HRA er godkjent til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne og ungdom. Anbefalt dose ved initiering er 400–600 mg/døgn tatt oralt i to eller tre oppdelte doser, og denne dosen kan økes raskt til 800–1200 mg/døgn i to eller tre oppdelte doser.

Orale tabletter med ketokonazol til antimykotisk indikasjon har tidligere gjennomgått en voldgiftsprosedyre i Europa grunnet bekymringer knyttet til risikoen for hepatotoksisitet. I 2013 ble markedsføringstillatelsene for orale ketokonazolholdige legemidler til antimykotisk indikasjon inndratt når den anbefalte døgndosen var 200 mg/døgn.

Symptomer på hepatotoksisitet med ketokonazol oppstår som regel mellom én og seks måneder etter behandlingsstart, men er også rapportert før én måned (inkludert noen få dager) etter

Sikkerhetsinformasjon



I samarbeid med
Statens legemiddelverk



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

behandlingsstart eller ved doseøkning. De fleste kliniske erfaringene kommer fra bruk av ketokonazol som et antimykotikum. Mekanismen til leverskade sekundært til ketokonazol er ikke fullstendig kartlagt. I tillegg til tilfellene med akutt hepatitt, er den vanligste observasjonen lette asymptomatiske økninger av leverenzymmer.

Tilleggsinformasjon

Ytterligere informasjon finnes i produktinformasjonen for Ketoconazole HRA 200 mg tabletter. Hvis du har medisinske spørsmål, vennligst send en e-post til den medisinske avdelingen på medinfo-od@hra-pharma.com.

Melding av mistenkte bivirkninger

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til RELIS i sin helseregion. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på www.relis.no/meldeskjema eller www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Med vennlig hilsen,

Emilie Prevosto

European Qualified Person for Pharmacovigilance