



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

Juni 2015

DIREKTE SIKKERHEDSINFORMATION

Ketoconazole HRA[®] : Information om risiko for hepatotoksicitet

Kære sundhedsperson

I samråd med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Sundhedsstyrelsen vil Laboratoire HRA Pharma hermed gerne informere dig om vigtige sikkerhedsoplysninger i forbindelse med Ketoconazole HRA, som er godkendt til behandling af endogent Cushings syndrom hos voksne og unge over 12 år.

Resumé

- **Behandling med Ketoconazole HRA skal initieres og superviseres af læger med erfaring i behandling af Cushings syndrom og med passende faciliteter til monitorering af biokemiske responser, da dosis skal justeres i forhold til patientens terapeutiske behov, baseret på normalisering af kortisolniveauet.**
- **Ketoconazole HRA er kontraindiceret til patienter med akut eller kronisk leversygdom og/eller hvis leverenzymniveauer før behandling er over 2 gange den øvre normalgrænse.**
- **For at minimere risikoen for svære leverskader er monitorering af leverfunktionstests obligatorisk hos alle patienter, som får Ketoconazole HRA, før initiering og jævnligt derefter ifølge anbefalingerne i produktinformationen:**
 - **Før behandlingen startes:**
 - Mål leverenzymmer (ASAT, ALAT, gamma-GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin
 - Informer patienterne om risikoen for hepatotoksicitet, herunder at de skal stoppe behandlingen og straks kontakte deres læge, hvis de føler utilpashed eller får symptomer som anoreksi, kvalme, opkastning, træthed, gulsot, abdominalsmerter eller mørk urin. Hvis disse symptomer forekommer, skal behandlingen straks seponeres, og der skal tages leverfunktionsprøver.

**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

o Under behandlingen:

- Tæt klinisk monitorering skal gennemføres
 - Leverenzymen (ASAT, ALAT, gamma-GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin skal måles med hyppige intervaller:
 - ugentligt i én måned efter behandlingsstart
 - derefter én gang om måneden i 6 måneder
 - ugentligt i én måned efter hver dosisøgning.
 - Ved stigning i leverenzymen på mindre end 3 gange den øvre normalgrænse skal leverfunktionen monitoreres hyppigere, og den daglige dosis skal nedsættes med mindst 200 mg.
 - Ved stigning i leverenzymen på 3 gange den øvre normalgrænse eller højere skal Ketoconazole HRA straks seponeres, og behandling må ikke genoptages på grund af risikoen for alvorlig hepatotoksicitet.
- Ketoconazole HRA skal seponeres straks, hvis der opstår kliniske symptomer på hepatitis.
 - Ved langvarig behandling (over 6 måneder):

Selvom hepatotoksicitet normalt observeres i forbindelse med behandlingsstart og inden for de første 6 måneders behandling, skal leverenzymen monitoreres i henhold til kliniske kriterier. Som en sikkerhedsforanstaltning skal monitorering af leverenzymen gentages hver uge i én måned, hvis dosis øges efter de første 6 måneders behandling, .

Yderligere oplysninger om risiko for hepatotoksicitet

Ketoconazole HRA er godkendt til behandling af endogent Cushings syndrom hos voksne og unge. Den anbefalede orale startdosis er 400-600 mg/dag fordelt på 2-3 doser, og denne dosis kan hurtigt øges til 800-1.200 mg/dag fordelt på 2-3 doser.

Den orale ketoconazole tablet med antimykotisk indikation var tidligere underkastet en referralprocedure i Europa på grund af bekymringer i forhold til risikoen for hepatotoksicitet.

**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

I 2013 blev markedsføringstilladelserne til orale ketoconazolholdige lægemidler med antimykotisk indikation, hvor den anbefalede daglige dosis var 200 mg/dag, suspenderet.

Hepatotoksicitet i forbindelse med ketoconazol forekommer sædvanligvis 1-6 måneder efter initiering af behandlingen, men der har også været indberettet tilfælde på under 1 måned (herunder også indenfor nogle få dage) efter initiering af behandlingen eller efter en dosisøgning. Størstedelen af den kliniske erfaring stammer fra anvendelse af ketoconazol som antimykotisk behandling. Mekanismen bag leverskader sekundært til ketoconazol er ikke fuldt ud klarlagt. Ud over tilfældene af akut hepatitis er den hyppigste observation forekomst af milde asymptomatiske forhøjelser af leverenzymerne.

Yderligere oplysninger

Der gives yderligere oplysninger i produktinformationen til Ketoconazole HRA 200 mg tabletter. Har du medicinske spørgsmål, kan du kontakte den medicinske afdeling pr. e-mail på adressen medinfo-od@hra-pharma.com.

Opfordring til indberetning

Du bedes indberette formodede bivirkninger af ethvert lægemiddel til:

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: sst@sst.dk

Med venlig hilsen

Emilie Prevosto

European Qualified Person for Pharmacovigilance