



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

April 2015

Belangrijke risico-informatie Ketoconazole HRA[®]: Informatie over het risico op hepatotoxiciteit

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) wil Laboratoire HRA Pharma u informeren over belangrijke risico-informatie in verband met Ketoconazole HRA, goedgekeurd voor de behandeling van endogeen syndroom van Cushing bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar. Ketoconazol is zoals bekend een stof die leverproblemen kan geven.

Samenvatting

- **Behandeling met Ketoconazole HRA dient te worden geïnitieerd en bewaakt door een arts met ervaring op het gebied van endocrinologie of interne geneeskunde die beschikt over de toepasselijke faciliteiten voor het monitoren van de biochemische respons. De reden hiervoor is dat de dosis moet worden aangepast aan de therapeutische behoefte van de patiënt op basis van de normalisatie van de cortisolwaarden.**
- **Ketoconazole HRA is gecontra-indiceerd bij patiënten met een acute of chronische leveraandoening en/of indien voorafgaand aan de behandeling de waarden van de leverenzymen meer dan 2 maal hoger zijn dan de bovengrens van de normaalwaarde.**
- **Het is verplicht om de leverfunctie van alle patiënten die Ketoconazole HRA ontvangen te controleren om het risico op leverletsel te minimaliseren. Dergelijke controles moeten voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgens periodiek worden uitgevoerd volgens de aanbevelingen in de productinformatie:**

○ **Voordat de behandeling wordt gestart:**

- de leverenzymen (ASAT, ALAT, gamma-GT en alkalische fosfatase) en bilirubine meten
- de patiënten informeren over het risico op hepatotoxiciteit en ze instrueren te stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact op te nemen met hun arts indien ze zich onwel voelen of last krijgen van symptomen zoals anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, geelzucht, buikpijn of donkere urine. Indien deze symptomen optreden, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moeten er leverfunctietests worden uitgevoerd.

○ **Tijdens de behandeling:**

- dient de patiënt nauwkeurig klinisch te worden gevolgd
- dienen er frequent metingen van leverenzymen (ASAT, ALAT, gamma-GT en alkalische fosfatase) en bilirubine te worden uitgevoerd:
 - wekelijks gedurende de eerste maand na de start van de behandeling
 - en vervolgens maandelijks gedurende 6 maanden
 - wekelijks gedurende één maand indien de dosis is verhoogd.
- **In geval van een toename aan leverenzymen van minder dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, dient er frequentere controle van de leverfunctie plaats te vinden en dient de dagelijkse dosering met minimaal 200 mg te worden verminderd.**
- **In geval van een toename aan leverenzymen van gelijk aan of meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, dient de behandeling met Ketoconazole HRA onmiddellijk te worden gestaakt en niet opnieuw te worden geïntroduceerd vanwege het risico op ernstige levertoxiciteit.**

● **Het gebruik van Ketoconazole HRA dient onmiddellijk te worden gestaakt indien de patiënt klinische symptomen van hepatitis ontwikkelt.**

● **In geval van langetermijnbehandeling (langer dan 6 maanden):**

Hoewel hepatotoxiciteit meestal wordt waargenomen bij de start van de behandeling en binnen de eerste zes maanden van de behandeling, dient het controleren van de leverenzymen plaats te vinden onder medische criteria. In geval van een dosisverhoging na de eerste zes maanden behandeling dienen de leverenzymen gedurende een maand wekelijks te worden gecontroleerd als voorzorgsmaatregel.

Overige informatie over het risico op hepatotoxiciteit

Ketoconazole HRA is goedgekeurd voor de behandeling van endogeen syndroom van Cushing bij volwassenen en adolescenten. De aanbevolen startdosis is 400-600 mg/dag, oraal in te nemen in twee of drie afzonderlijke doses. Deze dosis mag snel worden opgehoogd tot 800-1200 mg/dag in twee of drie afzonderlijke doses.

Voor orale ketoconazol tabletten voor de indicatie tegen schimmelinfecties is in Europa eerder een verwijzingsprocedure gestart vanwege zorgen over de volksgezondheid betreffende het risico op hepatotoxiciteit. In 2013 zijn de vergunningen voor het in de handel brengen opgeschort van orale ketoconazol bevattende medicatie geïndiceerd voor schimmelinfecties en waarbij de aanbevolen dagelijkse dosis 200 mg/dag was.

Het begin van levertoxiciteit bij ketoconazolgebruik treedt meestal op tussen 1 en 6 maanden na de start van de behandeling, maar is ook eerder dan na 1 maand gemeld (inclusief al na een aantal dagen) na de start van de behandeling of in het geval van een dosisverhoging. De meeste klinische ervaring met ketoconazol komt voort uit het gebruik ervan als antischimmelbehandeling. Op welke wijze ketoconazol leverschade veroorzaakt is niet geheel duidelijk. Naast de gevallen van acute hepatitis, wordt het optreden van lichte asymptomatische verhogingen van de leverenzymen het vaakst waargenomen.

Melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl/>). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van een handelsvergunning van het product.

Contactgegevens voor aanvullende informatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Ketoconazole HRA, kunt u contact opnemen met HRA Pharma via volgend email adres: medinfo-od@hra-pharma.com

De volledige productinformatie is beschikbaar in de geneesmiddelen informatiebank op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (<http://www.cbg-meb.nl>).

Met vriendelijke groet,



Emilie Prevosto

European Qualified Person for Pharmacovigilance