

BREV TILL HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN

Ketoconazole HRA[®]: Information om risken för levertoxicitet

Till hälso- och sjukvårdspersonal

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill Laboratoire HRA Pharma ge viktig säkerhetsinformation angående Ketoconazole HRA, som godkänts för behandling av endogent Cushings syndrom hos vuxna och ungdomar över 12 år.

Sammanfattning

- **Behandling med Ketoconazole HRA bör inledas och övervakas av läkare som har erfarenhet av att behandla Cushings syndrom och har lämpliga faciliteter för övervakning av det biokemiska svaret, eftersom dosen måste justeras för att motsvara patientens terapeutiska behov, baserat på normaliseringen av kortisolnivåerna.**
- **Ketoconazole HRA är kontraindicerat för patienter med akut eller kronisk leversjukdom och/eller om leverenzymnivåerna före behandlingen är högre än (>) 2 gånger den övre normalgränsen.**
- **För att minimera risken för svåra leverskador är övervakning av leverfunktionen med tester obligatoriskt för alla patienter som får Ketoconazole HRA, både före behandlingsstart och därefter regelbundet enligt rekommendationerna i produktinformationen.**
 - **Innan behandlingen påbörjas:**
 - Mät leverenzymmer (ASAT, ALAT, gamma-GT och alkaliskt fosfatas) och bilirubin.
 - Informera patienterna om risken för levertoxicitet, inklusive att man genast bör upphöra med behandlingen och kontakta sin läkare om man känner sig sjuk eller får symtom som nedsatt aptit, illamående, kräkning, trötthet, gulset, buksmärta eller mörk urin. Om dessa symtom uppkommer bör behandlingen stoppas omedelbart och leverfunktionstester utföras.
 - **Under behandlingen:**
 - Noggrann klinisk uppföljning krävs.
 - Mätning av leverenzymmer (ASAT, ALAT, gamma-GT och alkaliskt fosfatas) och bilirubin ska utföras med täta intervaller:
 - varje vecka i en månad efter det att behandlingen inletts
 - därefter varje månad i 6 månader
 - en gång i veckan under en månad när dosen ökas.
 - **Om leverenzymnivåerna stiger till mindre än (<) 3 gånger den övre normalgränsen, bör leverfunktionen testas mer frekvent och den dagliga dosen sänkas med minst 200 mg.**

- **Om leverenzymnivåerna stiger till (\geq) 3 gånger den övre normalgränsen eller mer, bör Ketoconazole HRA sättas ut omedelbart och inte sättas in igen eftersom det finns en risk för allvarlig levertoxicitet.**

- **Ketoconazole HRA bör sättas ut omedelbart om kliniska symtom på hepatit uppstår.**

- **Vid långvarig behandling (mer än 6 månader):**

Även om levertoxicitet vanligtvis observeras vid insättning av behandling och inom de första sex behandlingsmånaderna, bör kontroller av leverenzymnivåerna göras enligt medicinska kriterier. Om det görs en dosökning efter de första sex månadernas behandling, bör man som en försiktighetsåtgärd kontrollera leverenzymerna igen varje vecka i en månad.

Ytterligare information om risken för levertoxicitet

Ketoconazole HRA är godkänt för behandling av endogent Cushings syndrom hos vuxna och ungdomar. Rekommenderad dos vid initiering är 400–600 mg/dag som tas oralt uppdelat på två eller tre doser, och denna dos kan ökas snabbt till 800–1 200 mg/dag uppdelat på två eller tre doser.

Ketokonazol i form av orala tabletter, avsedda för behandling av svampinfektioner, har tidigare genomgått ett hänskjutningsförfarande i Europa på grund av oro över risken för levertoxicitet. År 2013 återkallades marknadsföringstillstånden för orala läkemedel som innehöll ketokonazol avsedda för behandling av svampinfektioner där den rekommenderade dagliga dosen var 200 mg/dag.

Den levertoxiska effekten av ketokonazol visar sig oftast mellan 1 och 6 månader efter att behandlingen har påbörjats men har även rapporterats tidigare än 1 månad (inklusive några dagar) efter behandlingsstarten, eller vid dosökning. Den kliniska erfarenheten kommer till största delen från användning av ketokonazol som behandling av svampinfektioner. Mekanismen bakom leverskador sekundära till ketokonazol är inte helt klarlagd. Utöver fall med akut hepatit är den vanligaste observationen asymtomatiska, lätt förhöjda nivåer av leverenzymmer.

Övriga upplysningar

Mer information finns i produktinformationen för Ketoconazole HRA 200 mg tabletter. Vid medicinska frågor går det bra att skicka e-post till läkemedelsavdelningen på medinfo-od@hra-pharma.com.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

Vänliga hälsningar



Emilie Prevosto
European Qualified Person for Pharmacovigilance