



Bochum, 09. März 2015

Ketoconazole HRA®: Informationen über das Risiko von Hepatotoxizität

Sehr geehrte Damen und Herren,

Im Einvernehmen mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Laboratoire HRA Pharma Ihnen wichtige Informationen über die Sicherheit des zur Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren zugelassenen Arzneimittels Ketoconazole HRA zukommen lassen.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit Ketoconazole HRA muss durch einen in der Behandlung eines Cushing-Syndroms erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden, der über eine geeignete Ausstattung zur Überwachung der biochemischen Reaktionen verfügt, um die Dosierung entsprechend den therapeutischen Erfordernissen des Patienten auf der Grundlage einer Normalisierung der Cortisolkonzentration einstellen zu können.

- **Ketoconazole HRA ist kontraindiziert bei Patienten mit akuten oder chronischen Lebererkrankungen und/oder bei Leberenzymwerten, die bei Behandlungsbeginn um mehr als 2-fach über der Obergrenze des Normalwerts liegen.**
- **Zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Schädigung der Leber muss bei Patienten, die mit Ketoconazole HRA behandelt werden sollen, wie in der Fachinformation empfohlen, vor Beginn der Behandlung sowie anschließend während der Behandlung in periodischen Abständen verpflichtend eine Überwachung der Leberfunktion mittels Leberfunktionstests erfolgen:**

Vor Beginn der Behandlung:

- Messung der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, γ -GT und alkalische Phosphatase) und Bilirubin
- Information des Patienten über die Risiken einer Hepatotoxizität, einschließlich des unverzüglichen Abbruchs der Behandlung und der Benachrichtigung des Arztes bei Unwohlsein oder bei Auftreten von Symptomen wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Ikterus, Abdominalschmerzen oder dunklem Urin. Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Behandlung sofort abzubrechen und eine Prüfung der Leberfunktion mittels Leberfunktionstests durchzuführen.

Während der Behandlung:

- Eine intensive klinische Nachsorge ist erforderlich.
- Die Messung der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, γ -GT und alkalische Phosphatase) und Bilirubin hat in kurzen Abständen zu erfolgen:
 - wöchentlich während des ersten Monats nach Aufnahme der Behandlung,
 - anschließend monatlich für einen Zeitraum von 6 Monaten und
 - wöchentlich während des ersten Monats im Anschluss an eine Erhöhung der Dosis.
- **Im Fall eines Anstiegs der Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der Normwerte der Leberenzyme um weniger als das 3-fache übersteigen, ist eine engmaschigere Beobachtung der Leberfunktion durchzuführen und die Tagesdosis um mindestens 200 mg zu verringern.**
- **Im Fall eines Anstiegs der Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der Normwerte der Leberenzyme um mindestens das 3-fache übersteigen, ist die Behandlung mit Ketoconazole HRA umgehend auszusetzen und aufgrund des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität nicht wieder aufzunehmen.**
- **Die Einnahme von Ketoconazole HRA ist umgehend einzustellen, falls sich klinische Symptome einer Hepatitis entwickeln.**
- **Bei langfristiger Behandlung (länger als 6 Monate):**

Obwohl Hepatotoxizität gewöhnlich bei Aufnahme der Behandlung und während der ersten sechs Monate der Behandlung beobachtet wird, hat eine Überwachung der Leberenzymwerte gemäß medizinischen Kriterien zu erfolgen. Bei Dosiserhöhung im Anschluss an die ersten sechs Monate der Behandlung hat die Überwachung der Leberenzymwerte als Vorsichtsmaßnahme während eines Monats nach der durchgeführten Dosissteigerung wöchentlich zu erfolgen.

Weitere Informationen über das Risiko einer Hepatotoxizität

Ketoconazole HRA ist zur Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen und Jugendlichen zugelassen. Die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen beträgt 400–600 mg/Tag zur oralen Einnahme, verteilt auf zwei oder drei Einzeldosen; diese Dosis kann schnell auf 800–1200 mg/Tag, verteilt auf zwei oder drei Einzeldosen, erhöht werden.

Ketoconazol-haltige Tabletten als Antimykotikum zur oralen Einnahme waren zuvor Gegenstand eines Risikobewertungsverfahrens bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) gewesen, bei dem das Risiko der Hepatotoxizität wissenschaftlich bewertet wurde. Als Ergebnis, umgesetzt mit Beschluss der EU-Kommission vom 11. Oktober 2013, wurden die Marktzulassungen für Ketoconazol-haltige Arzneimittel zur oralen Einnahme als Antimykotikum mit einer empfohlenen Dosierung von 200 mg/Tag suspendiert.



Eine Hepatotoxizität tritt bei Ketoconazol gewöhnlich zwischen 1 und 6 Monaten nach Beginn der Behandlung auf, es wurden jedoch auch Fälle eines früheren Auftretens (weniger als 1 Monat, einschließlich weniger Tage) nach Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung berichtet. Die klinischen Erfahrungen stammen hauptsächlich aus der Anwendung von Ketoconazol als Antimykotikum. Der Mechanismus der Schädigung der Leber infolge der Einnahme von Ketoconazol ist nicht vollständig geklärt. Neben den Fällen einer akuten Hepatitis wird am häufigsten das Auftreten einer leichten asymptomatischen Erhöhung der Leberenzymwerte berichtet.

Weitere Informationen

Weitergehende Informationen werden in der Fachinformation zu Ketoconazole HRA 200 mg Tabletten bereitgestellt. Bei medizinischen Fragen wenden Sie sich bitte an die HRA Pharma Deutschland GmbH (Massenbergstraße 9–13, 44787 Bochum, Tel. 0234 5165920, Fax 0234 51659222) oder per E-Mail an die medizinische Abteilung von HRA Pharma über die Adresse medinfo-od@hra-pharma.com.

Aufforderung zur Berichterstattung

Bitte melden Sie jeden Verdacht auf Nebenwirkungen bei sämtlichen Arzneimitteln dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>. Jeglicher Verdacht auf beobachtete Nebenwirkungen bei der Anwendung von Ketoconazole HRA kann ebenso an die Pharmakovigilanz-Abteilung der HRA Pharma Deutschland GmbH (Massenbergstraße 9–13, 44787 Bochum, Tel. 0234 5165920, Fax 0234 51659222) oder per E-Mail an pharmacovigilance@hra-pharma.com gemeldet werden.

Mit freundlichen Grüßen

Emilie Prevosto
European Qualified Person for Pharmacovigilance