



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/596737/2014
EMA/H/C/003906

EPAR-samenvatting voor het publiek

Ketoconazole HRA

ketoconazol

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Ketoconazole HRA. Het geeft uitleg over de wijze waarop het Geneesmiddelenbureau het geneesmiddel met het oog op vergunningverlening in de EU en vaststelling van de gebruiksvoorwaarden heeft beoordeeld. Het is niet bedoeld als praktisch advies voor het gebruik van Ketoconazole HRA.

Lees de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor praktische informatie over het gebruik van Ketoconazole HRA.

Wat is Ketoconazole HRA en wanneer wordt het voorgeschreven?

Ketoconazole HRA is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van volwassenen en kinderen ouder dan twaalf jaar met het syndroom van Cushing. Het syndroom van Cushing is een ziekte die gekenmerkt wordt door overmatige productie van het hormoon cortisol door de bijnieren, twee klieren die boven de nieren liggen.

De werkzame stof in Ketoconazole HRA is ketoconazol. Aangezien het aantal patiënten met het syndroom van Cushing klein is, wordt de ziekte als 'zeldzaam' beschouwd en werd Ketoconazole HRA op 23 april 2012 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen).

Hoe wordt Ketoconazole HRA gebruikt?

Ketoconazole HRA is verkrijgbaar in de vorm van tabletten (200 mg). Het middel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar en de behandeling moet worden ingeleid en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van het syndroom van Cushing en die kan beschikken over de faciliteiten om de respons van de patiënt te beoordelen.



De gebruikelijke dosering ligt tussen 400 mg en 1 200 mg per dag in twee of drie aparte doses. De dosering wordt bijgesteld op geleide van de cortisolconcentraties in het lichaam, die gemeten worden door regelmatige urine- en bloedcontroles.

Vóór de start van de behandeling en enkele malen in de eerste zes maanden erna dient de leverfunctie van de patiënt te worden gecontroleerd door middel van een bloedtest. Bij verhoging van de dosering wordt geadviseerd de leverfunctie een maand lang wekelijks te controleren. Als de concentratie van leverenzymen in het bloed stijgt tot boven driemaal de normale maximumconcentratie (een aanwijzing voor mogelijke leverproblemen) of als er symptomen optreden als eetlustverlies, misselijkheid, braken, vermoeidheid, geelzucht, buikpijn of donkere urine, die kunnen wijzen op een leverprobleem, moet de behandeling worden gestaakt.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

Hoe werkt Ketoconazole HRA?

De werkzame stof in Ketoconazole HRA, ketoconazol, is een bekende stof die al tientallen jaren goedgekeurd is voor de behandeling van schimmelinfecties. Ketoconazol komt nog voor in geneesmiddelen voor lokale (plaatselijke) behandeling van schimmelinfecties. Formuleringen voor oraal gebruik (via de mond) voor de behandeling van schimmelinfecties zijn echter in juli 2013 uit de markt genomen wegens het risico van levercomplicaties.¹

Ketoconazol blokkeert de werking van een groep enzymen in de bijnieren die een rol spelen bij de productie van cortisol, zoals 17 alfa-hydroxylase of 11 β -hydroxylase. Blokkering van de cortisolproductie helpt bij het verlagen van de cortisolconcentraties in het lichaam, waardoor de symptomen van de ziekte worden verminderd. Ketoconazol kan ook de productie blokkeren van andere bijnierhormonen waarvan de concentraties vaak verhoogd zijn bij het syndroom van Cushing.

Welke voordelen bleek Ketoconazole HRA tijdens de studies te hebben?

Omdat ketoconazol een bekende stof is die algemeen gebruikt wordt voor behandeling van het syndroom van Cushing, presenteerde de aanvrager gegevens uit de gepubliceerde literatuur over meer dan 800 Cushing-patiënten die behandeld werden met ketoconazol alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen. De gemiddelde dosering was 600 tot 800 mg per dag. De belangrijkste maat voor de werkzaamheid in deze literatuurstudies was de cortisolconcentratie in de urine. Behandeling met ketoconazol bleek bij 43 tot 80% van de patiënten de cortisolconcentraties in de urine te normaliseren.

Welke risico's houdt het gebruik van Ketoconazole HRA in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Ketoconazole HRA zijn bijnierinsufficiëntie (te lage concentratie bijnierhormonen), misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, pruritus (jeuk), huiduitslag en verhoging van de leverenzymen in het bloed. Leverproblemen zijn de ernstigste bijwerkingen. Deze kunnen echter in een vroeg stadium ontdekt worden door regelmatige controle.

Ketoconazole HRA mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening of een verhoogde concentratie van leverenzymen. Het mag ook niet worden gebruikt door zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en patiënten met QTc-verlenging (stoornis van de elektrische activiteit van het hart). Verder mag Ketoconazole HRA niet worden gebruikt in combinatie met bepaalde geneesmiddelen die het risico van ernstige bijwerkingen verhogen.

¹In het kader van een verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. Meer informatie vindt u [hier](#).

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor Ketoconazole HRA.

Waarom is Ketoconazole HRA goedgekeurd?

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Ketoconazole HRA groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd dit middel voor gebruik in de EU goed te keuren.

Het CHMP was van oordeel dat Ketoconazole HRA in de medische praktijk algemeen gebruikt wordt voor behandeling van het syndroom van Cushing en dat het gebruik uitgebreid gedocumenteerd is in de wetenschappelijke literatuur. Verder vond het CHMP dat er extra behandelmogelijkheden nodig zijn voor deze zeldzame ziekte.

Wat betreft de veiligheid van Ketoconazole HRA was het CHMP van mening dat het risico van leverproblemen beheerst kan worden door gerichte maatregelen.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Ketoconazole HRA te waarborgen?

Om een zo veilig mogelijk gebruik van Ketoconazole HRA te waarborgen, is een risicobeheerplan opgesteld. Op basis van dit plan is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van Ketoconazole HRA veiligheidsinformatie opgenomen, onder andere over de gepaste voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten moeten nemen.

Meer informatie is te vinden in de [samenvatting van het risicobeheerplan](#).

De fabrikant van Ketoconazole HRA zal een brief met informatie over de risico's en bijwerkingen (vooral leveraandoeningen) en over het juiste gebruik van het middel sturen aan artsen die Ketoconazole HRA gaan gebruiken. De firma zet ook een register op van met Ketoconazole HRA behandelde patiënten om de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel te controleren.

Overige informatie over Ketoconazole HRA

De Europese Commissie heeft op 19 november 2014 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen van Ketoconazole HRA verleend.

Het volledige EPAR en de samenvatting van het risicobeheerplan voor Ketoconazole HRA zijn te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Ketoconazole HRA.

De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Ketoconazole HRA is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 11-2014.