

מידע אודות הסיכונים לרעילות כבדית (hepatotoxicity), הארכת מקטע QT ואינטראקציות בין תרופתיות בתכשיר Recorlev

חברת ניאופרם בע"מ בשיתוף משרד הבריאות, מבקשת להביא לידיעתך את המידע הבא הנוגע לבטיחות החומר הפעיל Levoketoconazole.

התרופה Recorlev מכילה את החומר הפעיל Levoketoconazole 150 mg.

התוויה מאושרת לתכשיר:

RECORLEV is indicated for the treatment of endogenous hypercortisolemia in adult patients with Cushing's syndrome for whom surgery is not an option or has not been curative.

RECORLEV is not approved for the treatment of fungal infections. The safety and effectiveness of RECORLEV for the treatment of fungal infections have not been established.

להלן עיקרי הדברים:

רעילות כבדית:

- מקרים של רעילות כבדית חמורה (כולל מקרים שנדרשו להשתלת כבד ומקרים שהסתיימו במוות) דווחו עקב שימוש בקטוקונזול. מקרים של רעילות כבדית חמורה דווחו במטופלים שנטלו Recorlev.
- קיימת התוויה נגד לטיפול ב-Levoketoconazole במטופלים עם שחמת כבד, מחלת כבד אקוטית או כרונית לא מאוזנת ו/או במידה ורמות אנזימי הכבד (AST או ALT) טרם הטיפול הן יותר מפי 3 מעל הגבול העליון התקין, ובמטופלים עם הישנות אבנים בכיס המרה, היסטוריה של בעיות בכבד עקב שימוש בקטוקונזול או כל אזור אחר לטיפול אנטי-פטרייתי שדרשו הפסקת הטיפול, או מחלת כבד גרורתית ממושטת.
- על מנת למזער את הסיכון לפגיעה חמורה בכבד, ניטור תפקודי כבד הינו חובה בכל המטופלים ב-Levoketoconazole טרם הטיפול ובאופן תקופתי במהלך הטיפול ולאחריו, על פי ההמלצות שבעלון התכשיר המובאות להלן.
- יש להפסיק טיפול ב-Levoketoconazole ללא דיחוי באם זוהו סימנים של הפטוטוקסיות (ראה טבלה 1). ידע את המטופלים על הסיכון לפגיעה בכבד, והנחה אותם לדווח מיידית על כאבים בבטן העליונה מימין, בחילות, עייפות לא מוסברת, צהבת או דימום לא מוסבר.

הארכת מקטע QT:

- Levoketoconazole עלול לגרום להארכת מקטע QT.
- קיימת התוויה נגד לטיפול ב-Levoketoconazole בשימוש במטופלים הנוטלים תרופות הגורמות להארכת מקטע QT ובמטופלים עם מרווח QTcF הגדול מ-470 מילישניות בטרם התחלת הטיפול, היסטוריה של טורסד דה פואנט, טכיקרדיה חדרית, פרפור חדרים, או תסמונת QT מוארך.

- יש לבצע בדיקת ECG ולתקן מצבי היפוקלמיה והיפומגנזמיה לפני ובמהלך הטיפול. יש להפסיק טיפול בתכשיר במידה ומקטע QTcF עולה על 500 מילישניות.

אינטראקציות בין תרופתיות:

- LevoKetoconazole הינו מעכב של האנזים cytochrome P4503A (CYP3A) ומעכב של החלבון P-gp, על כן הוא תכשיר המועד לאינטראקציות בין תרופתיות רבות. יש לעקוב אחר המידע המפורט בטבלה 2 המובאת להלן ובהנחיות המופיעות בעלון התכשיר.

מידע נוסף:

○ **Before starting the treatment:**

- Measure liver enzymes (AST, ALT) and total bilirubin.
- Inform the patients about the risk of hepatotoxicity, including to contact their doctor immediately if they feel unwell or in the event of symptoms such as pain on the upper right side of your stomach area (abdomen) associated with nausea, unusual fatigue, jaundice, or unusual bruising or bleeding.
- Obtain baseline electrocardiogram (ECG).
- Correct hypokalemia and hypomagnesemia prior to starting RECORLEV.

○ **During the treatment:**

Hepatotoxicity

- Prompt recognition of liver injury is essential. Monitor liver enzymes and bilirubin weekly for at least 6 weeks after starting RECORLEV
 - weekly for at least 6 weeks after starting Recorlev
 - every 2 weeks for the next 6 weeks
 - monthly for the next 3 months
 - weekly after any dose interruption or dose increase, until a stable dosage is achieved
 - and then as clinically indicated
- After any dose interruption or dose increase, monitor liver enzymes on a weekly basis until a stable dosage is achieved.

Please refer to the following table for dosage modifications and management for hepatotoxicity:

Table 1: Dosage Modification and Management for Hepatotoxicity

ALT or AST	Total Bilirubin	Recommendation
≥ 5 x ULN	Any value	Permanently discontinue RECORLEV.
≥ 3 x ULN	> 2 x ULN	Permanently discontinue RECORLEV.

≥ 3 to $< 5 \times \text{ULN}$	$\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Temporarily discontinue RECORLEV. Monitor liver tests every 3 days until the levels are stable, and then no less than every 7 to 10 days until tests have returned to baseline levels. RECORLEV may be restarted at a lower dosage and titrated more slowly once liver tests normalize, and other possible contributing factors have been addressed. Before considering a dosage increase, monitor liver tests weekly for 1 month and then routinely thereafter. Permanently discontinue RECORLEV if a liver test abnormality significantly above the patient's baseline recurs after restarting RECORLEV.
$> \text{ULN}$ to $< 3 \times \text{ULN}$	Any value	<ul style="list-style-type: none"> If liver tests increase above the patient's baseline, monitor liver tests no less than every 7 to 10 days until tests have returned to baseline levels. Consider temporary discontinuation of RECORLEV during this time. If RECORLEV is discontinued, restart at a lower dosage and titrate more slowly once liver tests return to baseline and other possible contributing factors have been addressed. Before considering a dosage increase, monitor liver tests weekly for 1 month to ensure stability of liver tests.

QT Prolongation

- Conduct an ECG before each dose increase. After a stable dosage is established, monitor routinely for an effect on the QT interval.
- Monitor blood potassium and magnesium levels periodically during treatment.
- Temporarily discontinue RECORLEV if the QTcF interval is longer than 500 msec.
- After correction of other possible contributing factors (e.g., hypokalemia, hypomagnesemia, use of concomitant drugs), RECORLEV may be resumed at a lower dosage when the QTcF interval returns to 500 msec or less.
- If QT interval prolongation recurs after restarting RECORLEV, permanently discontinue RECORLEV.

Further information on the hepatotoxic risk

Levoketoconazole is authorised for the treatment of endogenous hypercortisolemia in adult patients with Cushing's syndrome for whom surgery is not an option or has not been curative. The recommended dosage at initiation is 150 mg orally twice daily and this dose can be increased to 1200 mg per day, administered as 600 mg twice daily.

Titrate the dosage by 150 mg daily, no more frequently than every 2-3 weeks based on 24-hour urine free cortisol levels and patient tolerability. The dosage may be reduced to 150 mg once daily if needed for reasons of tolerability.

Cases of hepatotoxicity with a fatal outcome or requiring liver transplantation have been reported with the use of oral ketoconazole, the racemic mixture from which levoketoconazole is derived. Some patients had no obvious risk factors for liver disease. Serious hepatotoxicity has been reported in patients receiving RECORLEV, irrespective of the dosages used or the treatment duration.

Identified and potential interactions

Effect of RECORLEV on CYP3A4 and Transporter Substrates

- CYP3A4-metabolised and/or P-gp substrates known to prolong the QT interval are **contraindicated** with Levoketoconazole, since the combination may lead to an increased risk of QT prolongation and ventricular tachyarrhythmias, including occurrences of torsade de pointes, a potentially fatal arrhythmia. Refer to the prescribing information of the substrate drug.

Table 2: Effect of RECORLEV on CYP3A4 and Transporter Substrates

Sensitive CYP3A4 or CYP3A4 and P-gp Substrates	
<i>Clinical Impact</i>	Increases plasma concentrations of the substrate and may increase the risk of the substrate's adverse reactions.
<i>Prevention or Management</i>	Concomitant use of RECORLEV with sensitive CYP3A4 or CYP3A4 and P-gp substrate drugs is contraindicated or not recommended. Refer to the prescribing information of the substrate drug.
<i>Examples</i>	Alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, dabigatran etexilate, darifenacin, darunavir, digoxin, ebastine, everolimus, fexofenadine, ibrutinib, lomitapide, lovastatin, lurasidone, midazolam, naloxegol, nisoldipine, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, and vardenafil.

- Concomitant treatment with CYP3A4 Substrate Atorvastatin may increase atorvastatin plasma concentration and the risk of atorvastatin-associated myopathy and rhabdomyolysis.

Clinically Significant Drug Interactions (Drugs that Affect RECORLEV)

Table 3: Clinically Significant Drug Interactions (Drugs that Affect RECORLEV)

Strong CYP3A4 Inhibitors

<i>Clinical Impact</i>	May increase plasma concentrations of levoketoconazole and increase the risk of adverse reactions from RECORLEV.
<i>Prevention or Management</i>	Administration of strong enzyme inhibitors of CYP3A4 with RECORLEV is not recommended. Avoid use of these drugs from 2 weeks before and during treatment with RECORLEV.
<i>Examples</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Antivirals (e.g., ritonavir, ritonavir-boosted darunavir, ritonavir-boosted fosamprenavir, saquinavir) • Glucocorticoid and progesterone receptor antagonists (e.g., mifepristone)
Strong CYP3A4 Inducers	
<i>Clinical Impact</i>	May decrease plasma concentrations of levoketoconazole and reduce the efficacy of RECORLEV.
<i>Prevention or Management</i>	Administration of strong enzyme inducers of CYP3A4 with RECORLEV is not recommended. Avoid use of these drugs from 2 weeks before and during treatment with RECORLEV.
<i>Examples</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterials (e.g., isoniazid, rifabutin, rifampicin) • Anticonvulsants (e.g., carbamazepine, phenytoin) • Antivirals (e.g., efavirenz, nevirapine) • Cytotoxic agents (e.g., mitotane)

- Concomitant treatment with OCT2 and MATE Substrate Metformin may increase plasma concentration of metformin and the risk of metformin's adverse reactions and may increase plasma concentrations of other OCT2 and MATE substrates and increase the risk of their adverse reactions.
- Gastric acid neutralizers/suppressors impair absorption of levoketoconazole from RECORLEV. Avoid use of gastric acid suppressors with RECORLEV.

למידע נוסף אודות התכשיר והאינטראקציות הבין-תרופתיות, יש לעיין בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר. במידה שישנן שאלות, אל תהססו ליצור קשר עם ניאופרם בע"מ על פי הפרטים מטה:

היחידה לבטיחות המטופלים
ניאופרם בע"מ
 טלפון: 1-800-250-255 פקס: 03-9264237
DrugSafety@NeopharmGroup.com

ד"ר קרן לירון
מנהלת מדעית רפואית
 052-7444846 או 03-9373798
Keren.L@NeopharmIsrael.com

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il> ובאמצעות דוא"ל ליחידת בטיחות המטופלים של ניאופרם (ראה פרטים למעלה).

לירון מוסי
אחראי מעקב תרופתי (QPPV)
 ניאופרם בע"מ

עדי יפרח
רוקחת ממונה
 ניאופרם בע"מ