

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketoconazole HRA 200 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Ketoconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 19 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Für die vollständige Auflistung sonstiger Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Gebrochen weiß bis hellcremefarben, rund, 10 mm Durchmesser, bikonvex.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ketoconazole HRA wird angewendet zur Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen sowie Jugendlichen über 12 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss durch einen Facharzt der Endokrinologie oder inneren Medizin erfolgen, der über geeignete Einrichtungen 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.

#### Dosierung

##### *Beginn*

Die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen beträgt 400-600 mg/Tag oral, verteilt auf zwei oder drei Einzeldosen; diese Dosis kann schnell auf 800-1200 mg/Tag, verteilt auf zwei oder drei Einzeldosen, erhöht werden.

Zu Beginn der Behandlung ist das freie Cortisol im Urin über einen 24-stündigen Zeitraum im Abstand von einigen Tagen/Wochen zu kontrollieren.

##### *Anpassung der Dosierung*

Die tägliche Dosis von Ketoconazole HRA ist periodisch auf individueller Grundlage anzupassen mit dem Ziel, die Konzentration des freien Cortisols im Urin und/oder des Cortisols im Plasma zu normalisieren.

- Eine Steigerung der Dosis um 200 mg/Tag alle 7 bis 28 Tage kann in Betracht gezogen werden, falls die Konzentration des freien Cortisols im Urin und/oder des Cortisols im Plasma oberhalb des normalen Bereichs liegen, solange der Patient die Dosis toleriert.
- Eine Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1200 mg/Tag bei oraler Einnahme, verteilt auf 2 bis 3 Dosen, kann zur Wiederherstellung einer normalen Cortisolkonzentration erforderlich sein. In der Mehrzahl der Publikationen variiert die Erhaltungsdosis zwischen 600 mg/Tag und 800 mg/Tag.
- Nach Erreichen der effektiven Dosis von Ketoconazole HRA kann die Überwachung der Konzentration des freien Cortisols im Urin und/oder des Cortisols im Plasma alle 3 bis 6 Monate durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Im Fall einer Nebennierenrindeninsuffizienz und abhängig von der Schwere des Ereignisses ist die Dosierung von Ketoconazole HRA um mindestens 200 mg/Tag zu verringern oder die Behandlung vorübergehend auszusetzen und/oder zusätzlich eine Corticosteroid-Behandlung durchzuführen, bis die Insuffizienz erfolgreich behandelt worden ist. Anschließend kann die Behandlung mit Ketoconazole HRA bei niedrigerer Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4)
- Die Behandlung mit Ketoconazole HRA kann umgehend und ohne eine schrittweise Senkung der Dosis ausgesetzt werden, wenn eine Änderung der Behandlungsstrategie (z. B. operativer Eingriff) erwünscht ist.

### *Überwachung der Leberfunktion*

Unbedingt vor Beginn der Behandlung durchzuführen ist:

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

Aufgrund der bekannten Hepatotoxizität von Ketoconazol darf die Behandlung nicht bei Patienten aufgenommen werden, deren Leberenzymwerte mehr als 2-fach über der Obergrenze des Normalwerts liegen (siehe Abschnitt 4.3).

Während der Behandlung:

- ist eine intensive klinische Nachsorge erforderlich
- ist die Messung der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT und alkalische Phosphatase) und Bilirubin in kurzen Abständen durchzuführen:
  - o wöchentlich während des ersten Monats nach Aufnahme der Behandlung
  - o anschließend monatlich für einen Zeitraum von 6 Monaten
  - o wöchentlich während des ersten Monats im Anschluss an eine Erhöhung der Dosis.

Im Fall eines Anstiegs auf erhöhte Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der normalen Konzentration um weniger als das Dreifache übersteigen, ist eine häufigere Beobachtung der Leberfunktion durchzuführen und die Tagesdosis um mindestens 200 mg zu verringern.

Im Fall eines Anstiegs auf erhöhte Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der normalen Konzentration um mindestens das Dreifache oder mehr übersteigen, ist die Behandlung mit Ketoconazole HRA umgehend abzubrechen 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. Als Vorsichtsmaßnahme hat die Überwachung der Leberenzymwerte bei Dosiserhöhung im Anschluss an die ersten sechs Monate der Behandlung während eines Monats wöchentlich zu erfolgen.

#### *Dosierungsschema für Erhaltungstherapie*

Eine anschließende Erhaltungstherapie kann gemäß einer der beiden nachstehenden Vorgehensweisen erfolgen:

- *Block-only*-Therapie: Die Erhaltungsdosis von Ketoconazole HRA kann wie obenstehend beschrieben weitergeführt werden.
- *Block-and-Replace*-Therapie: Die Erhaltungsdosis von Ketoconazole HRA wird um weitere 200 mg erhöht, zusätzlich wird eine begleitende Corticosteroid-Substitutionstherapie eingeleitet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ketoconazole HRA bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es kann keine Dosierungsempfehlung für Kinder unter 12 Jahren gegeben werden. Die Dosierung für Jugendliche über 12 Jahre entspricht der Dosierung für Erwachsene (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

##### *Ältere Patienten*

Für die Anwendung von Ketoconazole HRA bei Patienten über 65 Jahren liegen nur im begrenztem Umfang Daten vor, es bestehen jedoch keine Anzeichen dafür, dass eine bestimmte Dosisanpassung für diese Patientengruppe erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Zwar liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor, jedoch unterscheidet sich die Pharmakokinetik von Ketoconazole HRA für Patienten mit Niereninsuffizienz nicht signifikant von der gesunder Patienten. Daher besteht für diese Patientengruppe keine Empfehlung hinsichtlich einer spezifischen Dosisanpassung.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Es besteht eine Gegenanzeige hinsichtlich Ketoconazol für Patienten mit akuter oder chronischer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3).

##### *Geschlecht und Körpergewicht*

Es wurde keine formale Bewertung zur Untersuchung potenzieller Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Ketoconazol zwischen Männern und Frauen vorgenommen. Die Daten zur Beurteilung der Auswirkungen des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Ketoconazol sind sehr begrenzt.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Ketoconazol und/oder jegliche Imidazol enthaltende Antimykotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute oder chronische Lebererkrankung und/oder bei Leberenzymwerten mehr als 2-fach über der Obergrenze des Normalwerts (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
- Schwangere (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillende (siehe Abschnitt 4.6)
- Angeborene oder belegte erworbene QTc-Verlängerung
- Gleichzeitige Behandlung mit einem der folgenden Arzneimittel, durch die es zu Wechselwirkungen und potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen kommen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

- CYP3A4 metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin) aufgrund des erhöhten Risikos von Skelettmuskel-Toxizität einschließlich Rhabdomyolyse
- Eplerenon aufgrund eines erhöhten Risikos von Hyperkaliämie und Hypotonie
- Substanzen mit potenziell erhöhter Plasmakonzentration und mit QT-verlängerndem Potenzial: Methadon, Disopyramid, Chinidin, Dronedaron, Pimozid, Sertindol, Saquinavir (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich), Ranolazin, Mizolastin, Halofantrin
- Dabigatran aufgrund erhöhten Blutungsrisikos
- Triazolam, orales Midazolam und Alprazolam aufgrund des Potenzials längerer oder stärkerer Sedierung und Atemdepression
- Ergotalkaloide (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin) aufgrund des erhöhten Risikos eines Ergotismus und anderer schwerwiegender unerwünschter vasospastischer Ereignisse
- Lurasidon
- Quetiapin aufgrund des erhöhten Toxizitätsrisikos
- Telithromycin und Clarithromycin bei Patienten mit schwerwiegender Einschränkung der Nierenfunktion aufgrund des erhöhten Risikos einer Hepatotoxizität und Verlängerung des QT-Intervalls
- Felodipin, Nisoldipin aufgrund des erhöhten Risikos eines Ödems und dekompensierter Herzinsuffizienz
- Colchicin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund des erhöhten Risikos schwerwiegender unerwünschter Reaktionen
- Irinotecan aufgrund der Veränderung der Biotransformation dieses Arzneimittels
- Everolimus, Sirolimus (auch bekannt als Rapamycin) aufgrund der Erhöhung der Plasmakonzentration dieser Arzneimittel
- Vardenafil bei Männern über 75 Jahren aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse
- Paritaprevir/Ombitasvir (Ritonavir) aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Reaktionen
- Fesoterodin und Solifenacin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die obenstehende Auflistung ist nicht als vollständige Auflistung aller Substanzen zu verstehen, bei denen Wechselwirkungen mit Ketoconazol und potenziell lebensbedrohliche Reaktionen auftreten können.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Überwachung der Leberfunktion

Leberenzyme sind bei allen Patienten zu überwachen, denen Ketoconazole HRA gegeben wird. Aufgrund des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität ist eine intensive Nachsorge erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

##### Überwachung der Nebennierenfunktion

Die Nebennierenfunktion ist in regelmäßigen Abständen zu überwachen, da es während der Behandlung bei relativem Cortisolmangel zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz kommen kann, und zwar aufgrund eines erhöhten Glucocorticoidbedarfs (z. B. in Belastungssituationen, bei chirurgischen Eingriffen oder Infektionen) und/oder im Fall einer Überbehandlung mit Ketoconazole HRA (bei mit *Block-only*-Therapie behandelten Patienten) oder bei unzureichender Glucocorticoid-Ersatzbehandlung (bei mit *Block-and-Replace*-Therapie behandelten Patienten). Die Werte von Serum- oder Plasma- und/oder Speichel-Cortisol und/oder freiem Cortisol im Urin sind mindestens für eine Woche nach Beginn der Behandlung mit Ketoconazole HRA und danach periodisch zu überwachen. Nach Normalisierung der Werte von freiem Cortisol im Urin/Serum-/Plasma-Cortisol oder deren Annäherung an den Zielwert und Etablierung der wirksamen Dosis von Ketoconazole HRA kann die Überwachung alle 3 bis 6 Monate erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 für Dosisanpassung bei Nebennierenrindeninsuffizienz).

Alle Patienten sind zu überwachen und über die Anzeichen und Symptome eines Hypocortisolismus zu informieren (z. B. Schwächegefühl, Müdigkeit, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und/oder Hypoglykämie).

Falls klinische Symptome auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz hindeuten, sind die Cortisolwerte zu messen und Ketoconazole HRA ist vorübergehend auszusetzen oder die Dosis ist zu reduzieren. Falls notwendig, sollte eine Corticosteroid-Substitutionstherapie eingeleitet werden. Die Einnahme von Ketoconazole HRA kann anschließend bei geringerer Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Block-and-Replace-Therapie

Mit einer *Block-and-Replace*-Therapie behandelte Patienten müssen darüber in Kenntnis gesetzt werden, ihre Glucocorticoid-Ersatzbehandlung unter Belastungsbedingungen anzupassen (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus sind die Patienten mit einem Notfallausweis sowie einem Notfall-Glucocorticoid-Set auszustatten.

#### Überwachung des QTc-Intervalls

Die Überwachung einer möglichen Auswirkung auf das QTc-Intervall ist ratsam. Ein EKG ist durchzuführen:

- Vor dem Beginn der Behandlung mit Ketoconazole HRA
- Innerhalb einer Woche nach dem Beginn der Behandlung
- Anschließend wie klinisch indiziert.

#### Empfängnisverhütung

Weiblichen Patienten sind umfangreiche Informationen zur Schwangerschaftsprävention zukommen zu lassen. Als Mindestanforderung müssen gebärfähige Frauen eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Verringerter Säuregrad des Magens

Ein verringerter Säuregrad beeinträchtigt die Absorption. Säuren neutralisierende Arzneimittel (z. B. Aluminiumhydroxid) dürfen während mindestens 2 Stunden nach Einnahme von Ketoconazole HRA nicht gegeben werden. Bei Patienten mit Achlorhydrie, z. B. bestimmten AIDS-Patienten und Säuresekreationshemmer einnehmenden Patienten (z. B. H<sub>2</sub>-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer) wird die Gabe von Ketoconazole HRA zusammen mit einem säurehaltigen Getränk empfohlen (z. B. Cola, Orangensaft).

Falls Säuresekreationshemmer zur begleitenden Medikation hinzugefügt oder von derselben entfernt werden, ist die Dosierung von Ketoconazol den Cortisolwerten entsprechend anzupassen.

#### Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ketoconazole HRA besitzt ein hohes Potenzial zu Wechselwirkungen mit klinisch wichtigen Arzneimitteln. Ketoconazole HRA wird hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme stark CYP3A4-enzyminduzierender Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von Ketoconazole HRA beeinträchtigen. Zu Beginn der Behandlung mit Ketoconazol ist die begleitende Gabe anderer Arzneimittel zu prüfen, da Ketoconazol als starker CYP3A4-Hemmer bekannt ist. Die Fachinformation/SmPC begleitend angewendeter Arzneimittel ist auf Empfehlungen hinsichtlich der Gabe zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern zu konsultieren.

Ketoconazole HRA ist ein starker CYP3A4-Hemmer: Die Inhibition von CYP3A4 durch Ketoconazole HRA kann die Exposition von Patienten gegenüber einer Reihe durch dieses enzymatische System metabolisierter Arzneimittel verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Ketoconazole HRA ist darüber hinaus ein starker P-gp-Hemmer: Die Inhibition von P-gp durch Ketoconazole HRA kann die Exposition von Patienten gegenüber Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

Von CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel und/oder P-gp-Substrate, deren das QT-Intervall verlängernde Wirkung bekannt ist, können eine Gegenanzeige zu Ketoconazole HRA darstellen, da deren Kombination zu einem erhöhten Risiko ventrikulärer Tachyarrhythmien führen kann, einschließlich einer Torsade de pointes, einer potenziell tödlichen Herzrhythmusstörung (siehe Abschnitt 4.3).

#### Verwendung zusammen mit hepatotoxischen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazole HRA und anderen Arzneimitteln mit bekannter potenziell hepatotoxischer Wirkung (z. B. Paracetamol) ist nicht empfehlenswert, da die Kombination zu einem erhöhten Risiko einer Schädigung der Leber führen kann.

#### Verwendung zusammen mit Pasireotid

Die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazole HRA und Pasireotid ist nicht empfehlenswert, da die Kombination zu QT-Verlängerung bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### Gleichzeitig auftretende entzündliche Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen

Nach Remission eines Cushing-Syndroms einschließlich der Behandlung mit Ketoconazol wurde eine Verschlechterung oder Entwicklung entzündlicher Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen beschrieben. Patienten mit Cushing-Syndrom und gleichzeitig auftretenden entzündlichen Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen sind daher nach der Normalisierung der Cortisolwerte mit Ketoconazol entsprechend zu überwachen.

#### Alkohol

Patienten ist während der Behandlung vom Alkoholkonsum abzuraten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Warnhinweis zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactase-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen für die Auflistung der Arzneimittel, für die während der Behandlung mit Ketoconazole HRA eine Gegenanzeige besteht.

#### Die Absorption von Ketoconazole HRA beeinträchtigende Arzneimittel

Den Säuregrad des Magens beeinflussende Arzneimittel beeinträchtigen die Absorption von Ketoconazole HRA (siehe Abschnitt 4.4)

#### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Biotransformation von Ketoconazole HRA

Ketoconazole HRA wird hauptsächlich vom Cytochrom CYP3A4 metabolisiert.

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Isoniazid, Nevirapin, Mitotan und Phenytoin können die Bioverfügbarkeit von Ketoconazole HRA signifikant reduzieren. Von der Verwendung von Ketoconazole HRA mit starken Enzyminduktoren wird abgeraten.

Starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Virostatika wie Ritonavir, Ritonavir-verstärktes Darunavir und Ritonavir-verstärktes Fosamprenavir) können die Bioverfügbarkeit von Ketoconazole HRA erhöhen; bei der Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit Ketoconazole HRA ist Vorsicht walten zu lassen und die Patienten sind intensiv hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Nebennierenrindeninsuffizienz zu überwachen. Die Dosierung von Ketoconazole HRA ist entsprechend anzupassen.

#### Auswirkungen von Ketoconazole HRA auf die Biotransformation anderer Arzneimittel

- Ketoconazole HRA ist ein starker CYP3A4-Hemmer und kann die Biotransformation von Arzneimitteln hemmen, welche durch dieses Enzym metabolisiert werden. Dies kann zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung von deren Wirkungen einschließlich unerwünschter Wirkungen führen.
- In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Ketoconazol ein CYP1A2-Hemmer ist und CYP2A6 und 2E1 nicht signifikant hemmt. In klinisch relevanten Konzentrationen kann die Hemmung von CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 und 2D6 durch Ketoconazol nicht ausgeschlossen werden.
- Ketoconazole HRA kann den Transport von Arzneimitteln durch P-gp hemmen, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Arzneimittel führen kann.
- In In-vitro-Studien wurde eine Hemmung von BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) festgestellt. Die Daten weisen darauf hin, dass kein Risiko einer Interaktion mit BCRP-Substraten auf der systemischen Ebene besteht. Jedoch kann Ketoconazol im Darmbereich bei klinisch relevanten Konzentrationen als

BCRP-Hemmer fungieren. In Anbetracht der schnellen Absorption von Ketoconazol ist die Einnahme von BCRP-Substraten um 2 Stunden nach der Einnahme von Ketoconazol zu verschieben.

*Tabelle 1 Wechselwirkungen und Empfehlungen für die gleichzeitige Verwendung*

Wechselwirkungen zwischen Ketoconazol und anderen Arzneimitteln werden in der untenstehenden Tabelle aufgeführt (Zunahme gekennzeichnet mit „↑“, Abnahme mit „↓“, keine Veränderung mit „↔“). Der untenstehend angegebene Grad der Wechselwirkungen stellt keinen absoluten Wert dar und kann von der gegebenen Ketoconazoldosis abhängen, d. h. viele Ergebnisse wurden für eine Ketoconazoldosis von 200 mg berichtet, weshalb bei höherer Dosierung und/oder kürzeren Dosierungsintervallen stärkere Wechselwirkungen zu erwarten sind. Die folgende Auflistung ist nicht als vollständige Auflistung der Wechselwirkungen zwischen Ketoconazol und anderen Arzneimitteln zu verstehen.

<b>Arzneimittel nach Behandlungsbereich</b>	<b>Zu erwartende Auswirkung auf Arzneimittelspiegel</b>	<b>Empfehlung für die gleichzeitige Verwendung</b>
<b><i>Analgetische Opioide</i></b>		
Methadon	Potenziell ↑ von Methadon- Plasmakonzentrationen	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung und Torsade de pointes, oder Atem- bzw. ZNS-Depression
Buprenorphin i.v. und sublingual	Buprenorphin: AUC: ↑ 1,5-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,7-fach	Sorgfältige Überwachung. Die Buprenorphindosis ist anzupassen.
Alfentanil, Fentanyl	Potenziell ↑ von Alfentanil- und Fentanyl-Plasmakonzentrationen	Sorgfältige Überwachung unerwünschter Wirkungen (Atemdepression, Sedierung) empfehlenswert. Möglicherweise ist eine Senkung der Alfentanil- und Fentanyldosis notwendig.
Oxycodon	↑ von Oxycodon-Plasmakonzentrationen beobachtet	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Oxycodondosis notwendig.
<b><i>Antiarrhythmika</i></b>		
Disopyramid Chinidin  Dronedaron	Potenziell ↑ von Disopyramid- und Chinidin-Plasmakonzentrationen  Die wiederholte Gabe von 200 mg Ketoconazol täglich führte zu einer 17-fachen Zunahme der Exposition gegenüber Dronedaron	Kontraindiziert aufgrund Risikos schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin	Potenziell ↑ von Digoxin-Plasmakonzentrationen	Die sorgfältige Überwachung der Digoxinwerte wird empfohlen.
<b><i>Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer</i></b>		
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,7-fach	Nicht empfohlen aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2-fach	Sorgfältige Überwachung. Eine Dosis von 50 mg zweimal täglich wird bei gleichzeitiger



	Die pharmakologische Gesamtkomplexivität von Cilostazol nimmt bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol um 35 % zu.	Gabe von Ketoconazole HRA empfohlen.
Warfarin und andere cumarinähnliche Arzneimittel	Potenziell ↑ von Warfarin-Plasmakonzentrationen	Sorgfältige Überwachung. INR (International Normalized Ratio)-Überwachung empfohlen.
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6-fach C <sub>max</sub> : ↑ 2,5-fach	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.3).
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,6-fach	Nicht empfohlen aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos.
<b>Antikonvulsiva</b>		
Carbamazepin Phenytoin	Potenziell ↑ von Carbamazepin- und Phenytoin-Plasmakonzentrationen  Potenziell ↓ von Ketoconazol-Plasmakonzentrationen erwartet. (CYP3A-Enzyminduktion)	Nicht empfohlen. (Siehe auch „Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Biotransformation von Ketoconazole HRA“).
<b>Antidiabetika</b>		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,2-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Repagliniddosis erforderlich.
Saxagliptin	Saxagliptin: AUC: ↑ 2,5-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,6-fach Einhergehend mit einer Abnahme der entsprechenden Werte des aktiven Metabolits	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Saxagliptindosis erforderlich.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Tolbutamiddosis erforderlich.
<b>Antiinfektiva</b>		
Rifabutin Rifampicin Isoniazid	Potenziell ↑ von Rifabutin-Plasmakonzentrationen. Potenziell ↓ von Ketoconazol-Plasmakonzentrationen erwartet. (CYP3A4-Enzyminduktion)	Nicht empfohlen. (Siehe auch „Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Biotransformation von Ketoconazole HRA“).
Telithromycin Clarithromycin	Telithromycin: AUC: ↑ 2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,5-fach Potenziell ↑ von Clarithromycin-Plasmakonzentrationen	Nicht empfohlen. Kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion aufgrund Risikos einer QT-Intervallverlängerung und schwerwiegenden unerwünschten Leberreaktionen (siehe Abschnitt 4.3).
Praziquantel	↑ von Praziquantel-Plasmakonzentrationen beobachtet	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Praziquanteldosis erforderlich.
<b>Arzneimittel gegen Migräne</b>		
Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin,	Potenziell ↑ von Ergotalkaloid-Plasmakonzentrationen	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos eines Ergotismus und anderer schwerwiegender unerwünschter

Methylergometrin (Methylergonovin)		vasospastischer Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9-fach C <sub>max</sub> : ↑ 2,7-fach	Nicht empfohlen.
<b>Antineoplastika</b>		
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib: AUC: ↑ 1,5-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,5-fach Lapatinib: AUC: ↑ 3,6-fach Nilotinib: AUC: ↑ 3,0-fach Erlotinib: AUC: ↑ 1,9-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,7-fach Dasatinib: ↑ von Dasatinib-Plasmakonzentrationen beobachtet Dabrafenib: AUC: ↑ 1,7-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,3-fach Cabozantinib AUC: ↑ 1,4-fach C <sub>max</sub> : ↔	Nicht empfohlen aufgrund Risikos einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln und QT-Verlängerung.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24-fach C <sub>max</sub> : ↑ 29-fach	Nicht empfohlen aufgrund potenzieller Erhöhung der Toxizität in Verbindung mit Ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib AUC: ↑ 3,2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,4-fach	Nicht empfohlen aufgrund des Risikos einer QT-Intervallverlängerung und schwerwiegenden unerwünschten Leberreaktionen.  Überwachung der QT-Verlängerung bei gleichzeitiger Verwendung.
Irinotecan	Irinotecan: AUC: ↑ 2,1-fach	Kontraindiziert aufgrund Veränderung der Biotransformation dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.3).
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4-fach Imatinib: AUC: ↑ 1,4-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,3-fach ↑ von Docetaxel-Plasmakonzentrationen beobachtet Potenziell ↑ von Busulfan-Plasmakonzentrationen Cabazitaxel AUC: ↑ 1,3-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Dosis für jedes Arzneimittel erforderlich.

Paclitaxel	Paclitaxel: Keine Veränderung der Plasmakonzentration mit Paclitaxel-Konzentrat nachgewiesen. Keine Studien mit an Albumin gebundenen Nanopartikeln durchgeführt.	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Paclitaxeldosis erforderlich.
Vincristin, Vinblastin (Vincaalkaloide)	Potenziell ↑ von Vincaalkaloid-Plasmakonzentrationen.	Sorgfältige Überwachung, da mögliche Ursache des früheren Eintretens und/oder schwerwiegender Nebenwirkungen.
<b><i>Antipsychotika, Angstlöser und Hypnotika</i></b>		
Triazolam Alprazolam Midazolam oral	AUC: ↑ beobachtet C <sub>max</sub> : ↑ beobachtet	Kontraindiziert aufgrund Risikos potenziell verlängerter oder stärkerer Sedierung und Atemdepression (siehe Abschnitt 4.3).
Midazolam i.v.	Midazolam: AUC: ↑ 1,6-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Dosis von Midazolam i.v. erforderlich.
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9-fach C <sub>max</sub> : ↑ 6-fach	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3).
Pimozid	Potenziell ↑ von Pimozid-Plasmakonzentrationen.	Kontraindiziert aufgrund Risikos schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Buspiron	Potenziell ↑ von Buspiron-Plasmakonzentrationen.	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Buspironosis erforderlich.
Aripiprazol	Aripiprazol: AUC: ↑ 1,6-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,4-fach	Sorgfältige Überwachung. Die Aripiprazoldosis ist auf ungefähr die Hälfte der verschriebenen Dosis zu reduzieren.
Haloperidol	Potenziell ↑ von Haloperidol-Plasmakonzentrationen.	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung und extrapyramidalen Symptome. Möglicherweise Reduzierung der Haloperidoldosis erforderlich.
Sertindol	Potenziell ↑ von Sertindol-Plasmakonzentrationen.	Kontraindiziert aufgrund Risikos einer QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Reboxetin	Reboxetin: AUC: ↑ 1,5-fach bei beiden Enantiomeren	Nicht empfohlen aufgrund der schmalen therapeutischen Breite von Reboxetin.
Quetiapin	Quetiapin: AUC: ↑ 6,2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 3,4-fach	Kontraindiziert aufgrund potenzieller Erhöhung der Toxizität in Verbindung mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.3).

Risperidon	Potenziell ↑ des AUC von Risperidon.	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Risperidondosis erforderlich.
<b>Virostatika</b>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5-fach C <sub>max</sub> : ↑ 3,4-fach	Sorgfältige Überwachung. Die Maraviroc-Dosis ist auf 150 mg zweimal täglich zu reduzieren.
Saquinavir (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich)	Saquinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Ketoconazol: AUC: ↑ 2,7-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,5-fach (CYP3A4-Enzymhemmung durch Ritonavir)	Kontraindiziert aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Indinavir	Indinavir (600 mg dreimal täglich): AUC= 0,8-fach C <sub>min</sub> : ↑ 1,3-fach (Im Verhältnis zu Indinavir 800 mg dreimal täglich allein)	Sorgfältige Überwachung. Reduzierung der Indinavirdosis auf 600 mg alle 8 Stunden ist in Betracht zu ziehen.
Nevirapin	Ketoconazol: AUC: ↓ 0,28-fach C <sub>max</sub> : ↓ 0,56-fach Nevirapin: Plasmawerte: ↑ 1,15-1,28-fach im Vergleich mit historischer Kontrolle  (CYP3A-Enzyminduktion)	Nicht empfohlen
Ritonavir	Ketoconazol: AUC: ↑ 3,4-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,6-fach  (CYP3A-Enzyminduktion)	Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir in Dosierung als Antiretroviral-Wirkstoff oder als pharmakokinetischer Verstärker ist eine Reduzierung der Ketoconazoldosis in Betracht zu ziehen. (Siehe auch „Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Biotransformation von Ketoconazole HRA“).
Paritaprevir/Ombitasvir (Ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,7-fach  Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3-fach C <sub>max</sub> : ↔  Ketoconazol: AUC: ↑ 2,1-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,1-fach t <sub>1/2</sub> : ↑ 4-fach	Kontraindiziert aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Betablocker</b>		
Nadolol	↑ von Nadolol-Plasmakonzentrationen beobachtet	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Nadololdosis erforderlich.

<b>Calciumkanalblocker</b>		
Felodipin Nisoldipin	AUC: ↑ beobachtet C <sub>max</sub> : ↑ beobachtet	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos eines Ödems und dekompensierter Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).
Andere Dihydropyridine Verapamil	Potenziell ↑ von Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Dihydropyridin- bzw. Verapamildosis erforderlich.
<b>Kardiovaskuläre Arzneimittel, Verschiedene</b>		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 bis 3,9-fach	Kontraindiziert aufgrund Potenzials schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Aliskirendosis erforderlich.
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 2-fach	Nicht empfohlen aufgrund Potenzials hepatischer Toxizität (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Diuretika</b>		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5-fach	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos von Hyperkaliämie und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Magen-Darm-Arzneimittel</b>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Aprepitantdosis erforderlich
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0-fach C <sub>max</sub> : ↑ 3,0-fach	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung.
<b>Immunosuppressiva</b>		
Everolimus Sirolimus (Rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3-fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,1-fach Sirolimus (Rapamycin): AUC: ↑ 10,9-fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,4-fach	Kontraindiziert aufgrund des starken Anstiegs der Konzentrationen dieser Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.3).
Temsirolimus  Tacrolimus Ciclosporin Budesonid Ciclesonid	Temsirolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Ciclesonid, aktiver Metabolit: AUC: ↑ 3,5-fach  Sonstige Arzneimittel ↑ von Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel beobachtet	Nicht empfohlen, sofern nicht unbedingt notwendig. Sorgfältige Überwachung und möglicherweise Anpassung der Dosis dieser Arzneimittel notwendig.

Dexamethason, Fluticason, Methylprednisolon	Potenziell ↑ von Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Dosis dieser Arzneimittel notwendig.
<b>Lipidsenker</b>		
Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin*	Potenziell ↑ von Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos von Skelettmuskel-Toxizität einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3)
<b>Atemwegstherapeutika</b>		
Salmeterol	Salmeterol: AUC: ↑ 15-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,4-fach	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung.
<b>Urologische Arzneimittel</b>		
Fesoterodin Tolterodin Solifenacin	Fesoterodin, aktiver Metabolit: AUC: ↑ 2,3-fach C <sub>max</sub> : ↑ 2,0-fach  Solifenacin: AUC: ↑ 3,0-fach  ↑ von Tolterodin-Plasmakonzentrationen beobachtet	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung. Fesoterodin und Solifenacin: Kontraindiziert bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Phosphodiesterase-(PDE5)-Hemmer</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4-fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,2-fach  Vardenafil: AUC: ↑ 10-fach C <sub>max</sub> : ↑ 4-fach  Potenziell ↑ von Sildenafil-Plasmakonzentrationen	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse.  Vardenafil: Kontraindiziert bei männlichen Patienten über 75 Jahre (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Sonstige</b>		
Colchicin	↑ von Colchicin-Plasmakonzentrationen beobachtet	Nicht empfohlen aufgrund potenziellen Anstiegs der Toxizität im Zusammenhang mit Colchicin. Kontraindiziert bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3).
Tolvaptan	↑ von Tolvaptan-Plasmakonzentrationen beobachtet	Kontraindiziert aufgrund Anstiegs der Plasmakonzentrationen (siehe Abschnitt 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet: AUC: ↑ 2-fach C <sub>max</sub> : ↑ 2-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Cinacalcetdosis erforderlich.
Ebastin	↑ von Ebastin-Plasmakonzentrationen beobachtet	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung.

Mizolastin Halofantrin	Potenziell ↑ von Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel	Kontraindiziert aufgrund Potenzials schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
---------------------------	--	---

\* Rosuvastin ist kein CYP3A4-Substrat. Ketoconazole HRA verursachte keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Rosuvastin, daher ist einer Erhöhung der Toxizität von Rosuvastin durch gemeinsame Gabe von Ketoconazole HRA und Rosuvastin unwahrscheinlich. Andere Statine, die keine CYP3A4-Substrate sind (Pravastatin und Fluvastatin), können zusammen mit Ketoconazole HRA gegeben werden.

#### Sonstige Wechselwirkungen

Für die Einnahme von Ketoconazol zusammen mit Alkohol wurde in Ausnahmefällen eine Disulfiram-ähnliche Reaktion mit Hitzewallungen, Ausschlag, peripherem Ödem, Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet. Alle Symptome verschwanden innerhalb weniger Stunden vollständig.

Die gemeinsame Gabe von Ketoconazol und Pasireotid wird nicht empfohlen, da diese Kombination bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen zu einer QT-Verlängerung führen kann.

Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass eine Wechselwirkung zwischen Ketoconazole HRA und anderen Steroidogenese-Hemmern (d. h. Metyrapon) besteht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Ketoconazole HRA bei Schwangeren liegen keine klinischen Daten in hinreichendem Umfang vor. Aus den präklinischen Daten geht hervor, dass Ketoconazole HRA die Plazentaschranke passiert und teratogen wirkt. Es besteht eine Gegenanzeige zu Ketoconazole HRA während der Schwangerschaft und Ketoconazole HRA darf von gebärfähigen Frauen nicht ohne die gleichzeitige Anwendung einer wirksamen Empfängnisverhütungsmethode eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Da Ketoconazol mit der Muttermilch ausgeschieden wird, dürfen in Behandlung befindliche Mütter während der Behandlung mit Ketoconazole HRA nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

In Tierversuchen wurden Auswirkungen auf männliche und weibliche reproduktionsbiologische Parameter festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine spezifischen Studien zur Bewertung der Auswirkungen von Ketoconazol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sind auf die Möglichkeit des Auftretens von Schwindelgefühl und Schläfrigkeit aufmerksam zu machen (siehe Abschnitt 4.8) und sind darauf hinzuweisen, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, falls eines dieser Symptome auftritt.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Nebennierenrindeninsuffizienz, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Juckreiz, Ausschlag und Zunahme hepatischer Enzyme.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist Hepatotoxizität, primär in Form von akuter hepatozellulärer Toxizität, sie kann jedoch auch zu cholestatischer Erkrankung oder einem gemischten Toxizitätsmuster führen.

ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, Bilirubin und alkalische Phosphatase sind während der Behandlung in kurzen Abständen zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Ketoconazole HRA wurde auf der Grundlage der veröffentlichten Literatur und der Anwendung von Ketoconazol als antimykotisches Arzneimittel bewertet.

Die untenstehend in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen klassifiziert. Die Häufigkeitseinstufung entspricht der folgenden Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitseinstufungen werden die Nebenwirkungen nach ihrer Schwere in absteigender Reihenfolge angeordnet.

*Tabelle 2: Häufigkeit von in der Literatur genannten Nebenwirkungen und deutlichen Laborauffälligkeiten bei erwachsenen und jugendlichen Patienten*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Gelegentlich	Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Gelegentlich	Allergische Zustände einschließlich anaphylaktischer Schock, anaphylaktoide Reaktion und anaphylaktische Reaktion und Angioödem
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Häufig	Nebennierenrindeninsuffizienz
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit, Nervosität
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt	Alkoholunverträglichkeit, Anorexie, gesteigerter Appetit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit
	Nicht bekannt	Erhöhter Schädelinnendruck (Papillenödem, Schwellung der Fontanelle), Parästhesie
<i>Augenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Photophobie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Nicht bekannt	Epistaxis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Übelkeit, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Diarrhö
	Nicht bekannt	Dyspepsie, Flatulenz, Verfärbung der Zunge, Mundtrockenheit, Dysgeusie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Leberwerte anormal
	Selten	Schwerwiegende Hepatotoxizität einschließlich Ikterus, Hepatitis, hepatischer Nekrose, Leberzirrhose, Leberversagen einschließlich Fällen mit Notwendigkeit einer Transplantation oder tödlichem Ausgang. (siehe 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Pruritus, Ausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria, Alopezie
	Nicht bekannt	Photosensibilität, Erythema multiforme, Dermatitis, Erythem, Xerodermie



<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Myalgie, Arthralgie
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Nicht bekannt	Menstruationsstörungen, Azoospermie, Erektionsstörungen, Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort</i>	Gelegentlich  Sehr selten Nicht bekannt	Asthenie  Pyrexie Peripheres Ödem, Unwohlsein, Hitzewallungen
<i>Untersuchungen</i>	Sehr häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Leberenzymzunahme Abnahme der Thrombozytenzahl Vorübergehende Abnahme von Testosteronkonzentrationen

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Hepatotoxizität

Durch Behandlung mit Ketoconazol verursachte schwere Hepatotoxizität ist selten (1/15.000). Es wurden hauptsächlich akute hepatozelluläre Erkrankungen sowie cholestatische Erkrankungen oder ein gemischtes Toxizitätsmuster beobachtet. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden insbesondere berichtet, wenn die Behandlung trotz erhöhter Leberenzymwerte fortgesetzt wurde. Erhöhte Leberenzymwerte ( $\leq 5N$  und  $> 5N$ ) wurden bei ~13.5 % bzw. ~2.5 % der Patienten hauptsächlich während der ersten 6 Behandlungsmonate festgestellt. Die Leberenzymwerte gingen nach Verringerung der Dosis oder Entzug von Ketoconazol innerhalb 2-12 Wochen auf normales Niveau zurück. Hepatotoxizität scheint nicht dosisabhängig zu sein. Alle potenziellen begleitenden Faktoren von Hepatotoxizität sowie vor Beginn der Behandlung mit Ketoconazole HRA festgestellte anormale Leberenzymwerte sind vor der Erwägung einer Behandlung mit Ketoconazole HRA zu berücksichtigen. Ketoconazole HRA darf nicht gegeben werden, wenn die Leberenzymwerte um mehr als das 2-fache über der Obergrenze der Normalwerte liegen oder falls andere hepatotoxische Arzneimittel gegeben werden. Eine Überwachung der Leberenzymwerte hat während des ersten Behandlungsmonats einmal wöchentlich und während der anschließenden 6 Monate einmal im Monat zu erfolgen. Im Fall eines Anstiegs auf erhöhte Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der normalen Konzentration um weniger als das Dreifache übersteigen, ist eine häufigere Beobachtung der Leberfunktion durchzuführen und die Tagesdosis um mindestens 200 mg zu verringern. Im Fall eines Anstiegs auf erhöhte Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der normalen Konzentration um mehr als das Dreifache übersteigen, ist die Behandlung mit Ketoconazole HRA umgehend auszusetzen und aufgrund der Gefahr einer schwerwiegenden Hepatotoxizität nicht wiederaufzunehmen.

#### Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann bei Behandlung mit Ketoconazol ohne Corticosteroid-Substitution (*Block-only*-Therapie) oder bei unzureichender Glucocorticoid-Ersatzbehandlung (bei *Block-and-Replace*-Therapie) auftreten. Patienten sind hinsichtlich der Anzeichen und Symptome eines Hypocortisolismus (z. B. Schwächegefühl, Müdigkeit, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie oder Hypoglykämie) zu überwachen und aufzuklären. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann durch periodische klinische Bewertung und Überwachung der Plasma-/Serum- oder Speichel-Cortisolwerte festgestellt werden. Im Fall einer Nebennierenrindeninsuffizienz ist die Behandlung mit Ketoconazole HRA vorübergehend auszusetzen oder die Dosis sollte reduziert werden und, falls nötig, ist zusätzlich eine Corticosteroid-Substitutionstherapie zu beginnen.

#### Kinder und Jugendliche

Hepatotoxizität tritt bei Jugendlichen möglicherweise häufiger auf als bei Erwachsenen. Von 24 in der Literatur genannten mit Ketoconazol behandelten pädiatrischen Patienten entwickelten zwei eine schwerwiegende Hepatotoxizität. Ein 14 Jahre altes Mädchen, das aufgrund eines Cushing-Syndroms mit 200 mg Ketoconazol zweimal täglich behandelt wurde, zeigte einen Monate später Ikterus, Fieber, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen. Die Behandlung mit Ketoconazol wurde abgebrochen, jedoch verschlechterte sich ihr

Zustand rapide und sie starb. Ein 17 Jahre altes Mädchen, das aufgrund eines Nebennierenkarzinoms mit Lebermetastasen mit 1200 mg/Tag Ketoconazol behandelt wurde, zeigte während 22 Tagen veränderte Leberfunktionswerte. Nach dem Entzug von Ketoconazol gingen die Leberenzymwerte binnen 3 Wochen auf Normalniveau zurück (Abschnitt 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Ein Gegenmittel zu Ketoconazole HRA ist nicht bekannt. Die maximale Dosis für die Behandlung eines Cushing-Syndroms ist 1600 mg/Tag.

Die Behandlung im Fall einer versehentlichen Überdosierung besteht aus unterstützenden Maßnahmen. Innerhalb der ersten Stunde nach dem Einnehmen kann eine Magenspülung erfolgen. Sofern als geeignet eingeschätzt, kann Aktivkohle gegeben werden.

Falls Anzeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegen, ist zusätzlich zu den allgemeinen Maßnahmen zur Beseitigung des Arzneimittels und der Reduzierung von dessen Absorption umgehend eine 100 mg-Dosis Hydrocortison zusammen mit Kochsalz- und Glucose-Infusionen zu geben. Hierbei ist eine sorgfältige Überwachung notwendig: Blutdruck und Wasser-Elektrolyt-Haushalt sind für mehrere Tage zu überwachen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazolderivate, ATC-Code: J02AB02

#### Wirkmechanismus

Ketokonazol ist ein Steroidogenese-Hemmer. Ketoconazol ist ein Imidazol-Derivat, das aufgrund seiner Eigenschaft als Cytochrom-P450-Enzymhemmer in der Nebenniere ein starker Cortisol synthese-Hemmer ist. Ketoconazol hemmt primär die Aktivität von 17 $\alpha$ -Hydroxylase, es hemmt aber auch die Schritte der 11-Hydroxylierung und bei höherer Dosierung die Cholesterinseitenketten-Spaltungsenzyme. Aus diesem Grund ist Ketoconazol ein Cortison- und Aldosteronsynthese-Hemmer. Ketoconazol ist auch ein starker Hemmer der Androgensynthese, da es die Aktivität von C17-20-Lyase in der Nebenniere und auch in Leydig-Zellen hemmt.

Neben der die Nebennierenfunktion hemmenden Wirkung kann Ketoconazol auch direkte Auswirkungen auf kortikotrope Tumorzellen bei Patienten mit Cushing-Syndrom haben.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ketoconazol bei der Behandlung von Cushing-Syndromen sämtlicher Ursachen wurden durch mehrere veröffentlichte retrospektive Studien, Auswertungen von Patientendaten und Fallberichte beschrieben. Die Kontrolle von Cortisolwerten entweder in Serum/Plasma oder im Urin wurde zusammen mit der Bewertung klinischer Symptome des Cushing-Syndroms zur Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung herangezogen. Mehr als 800 Patienten wurden bei unterschiedlicher Behandlungsdauer und unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten mit Ketoconazol behandelt. Ungefähr 200 Patienten wurden für mehr als 6 Monate behandelt, einige von ihnen sogar mehrere Jahre lang.

Die Werte von freiem Cortisol im Urin konnten bei ungefähr 50 % der mit Ketoconazol behandelten Patienten normalisiert werden. Die Ansprechraten schwankten zwischen 43 und 80 % je nach Untersuchung und den Kriterien zur Definition eines Ansprechens. Ungefähr 75 % der Patienten erzielten eine Abnahme von mehr als 50 % der Werte von freiem Cortisol im Urin bei Behandlung mit Ketoconazol im Vergleich zu den Werten vor Beginn der Behandlung.

#### Kombinationstherapie

Ketoconazol wurde sowohl als einzige medikamentöse Therapie als auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln, hauptsächlich Metyrapon, eingesetzt, um Patienten mit schwerwiegenderer Erkrankung zu behandeln, bei unvollständiger Reaktion auf einen einzelnen Wirkstoff oder bei erforderlicher Reduzierung der Dosis mindestens eines der Arzneimittel zur Verbesserung der Toleranz. Ketoconazol wurde auch in Verbindung mit anderen Therapien einschließlich chirurgischer Eingriffe und Strahlentherapie der Hypophyse angewandt. Insgesamt stellte sich Ketoconazol als wirksames Arzneimittel für die Normalisierung von Cortisolwerten bei Cushing-Syndromen sämtlicher Ursachen heraus und bei Verträglichkeit kann die Behandlung mit Ketoconazol über einen langen Zeitraum aufrechterhalten werden.

#### Escape-Phänomen

Bei ca. 10 bis 15 % der mit Ketoconazol behandelten Patienten wird ein „Escape-Phänomen“ beobachtet, wodurch eine langfristige klinische und biochemische Nachsorge dieser Patienten erforderlich wird. Falls ein solches Phänomen auftritt, kann eine weitere Erhöhung der Dosierung zur Aufrechterhaltung der Cortisolwerte im normalen Bereich erforderlich sein.

#### **Anwendung bei Cushing-Syndrom**

Aus der Literatur sind Daten von 535 Patienten mit Cushing-Syndrom verfügbar, die mit Ketoconazol behandelt wurden, sowie 13 Einzelfallberichte. In einer in mehreren französischen Einrichtungen durchgeführten retrospektiven Studie wurden 200 Patienten mit Cushing-Syndrom zwischen 1995 und 2012 begleitet. Bei der letzten Visite waren die Werte bei 78 Patienten (49,3 %) unter Kontrolle, bei 37 Patienten (23,4 %) teilweise unter Kontrolle mit einer mindestens 50 %-igen Abnahme des freien Cortisols im Urin (ohne Normalisierung) und bei 43 Patienten (27,2 %) waren die Werte unverändert. Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung waren die klinischen Krankheitsanzeichen bei 74 von 134 Patienten (55,2 %) verbessert, bei 36 von 90 Patienten bestand eine Hypertonie (40 %), bei 10 von 26 Patienten eine Hypokaliämie (38,4 %) und bei 23 von 39 Patienten ein Diabetes mellitus (59 %).

#### **Anwendung bei ektope ACTH-Syndrom**

Es wurden Daten von 91 Patienten mit ektope ACTH-Syndrom ausgewertet, die mit Ketoconazol behandelt wurden, sowie 18 Einzelfallberichte. In einer kanadischen Studie zeigte sich bei 10 von 12 auswertbaren Patienten (von insgesamt 15) eine Abnahme der Werte von freiem Cortisol im Urin, jedoch trat lediglich bei fünf Patienten eine vollständige Linderung bei einer Ketoconazol-Dosierung zwischen 400 und 1200 mg/Tag ein. Klinische Verbesserungen von Hypokaliämie, metabolischer Alkalose, Diabetes mellitus und Hypertonie traten auch bei Ausbleiben einer vollständigen hormonellen Reaktion ein.

#### **Anwendung bei ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom**

Aus der Literatur sind Daten von 17 Patienten mit Nebennierentumoren und von 2 Patienten mit primärer nodulärer adrenaler Hyperplasie (NAH) verfügbar, die mit Ketoconazol behandelt wurden, sowie 17 Einzelfallberichte zu Patienten mit gut- oder bösartigen Tumoren oder NAH und 2 pädiatrische Fälle eines McCune-Albright-Syndroms. Bei den meisten Patienten trat nach Beginn der Behandlung eine Verbesserung der klinischen Symptome ein. Jedoch war bei einigen Fällen von Patienten mit Nebennierenrindenzinomen die Verbesserung des Hypercortisolismus bei der Behandlung mit Ketoconazol begrenzt.

#### Kinder und Jugendliche

Aus der Literatur sind Daten von 24 pädiatrischen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom verfügbar, die mit Ketoconazol behandelt wurden, davon 16 Patienten über 12 Jahre und 8 Patienten unter 12 Jahre.

Die Behandlung pädiatrischer Patienten mit Ketoconazol führte zu einer Normalisierung der Werte von freiem Cortisol im Urin und klinischer Verbesserung einschließlich Erholung der Wachstumsrate und der Gonadenfunktion, Normalisierung des Blutdrucks, der Anzeichen des Cushing-Syndroms und des Gewichtsverlusts in der Mehrzahl der Fälle. Die bei Jugendlichen über 12 Jahren angewandte Dosierung war ähnlich der Dosierung bei erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Ketoconazol ist ein schwach dibasischer Wirkstoff und benötigt daher Säure zur Auflösung und Resorption. Mittlere Plasma-Spitzenkonzentrationen von ca. 3,5 µg/ml werden innerhalb 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe einer einzelnen Dosis von 200 mg bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit erreicht.

$C_{\max}$  und AUC nehmen überproportional zur Dosis zu. Bei stabilem Zustand wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von 1,7 µg/ml bis 15,6 µg/ml für tägliche Gesamtdosierungen zwischen 200 mg und 1200 mg berichtet.

#### Verteilung

In vitro erfolgt ca. 99 % der Plasmaproteinbindung hauptsächlich an die Albuminfraktion. Ketoconazol wird im Gewebe weitläufig verteilt; jedoch erreicht nur ein vernachlässigbarer Anteil von Ketoconazol den Liquor cerebrospinalis.

#### Biotransformation

Ketoconazol wird extensiv in eine große Anzahl inaktiver Metaboliten metabolisiert. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass CYP3A4 das wichtigste an der Biotransformation von Ketoconazol beteiligte Enzym ist. Die wichtigsten identifizierten Biotransformationswege sind Oxidierung und Abbau der Imidazol- und Piperazinringe, oxidative O-Dealkylierung und aromatische Hydroxylierung. Ketoconazol ist ein starker CYP3A4- und P-gp-Hemmer. Für Ketoconazol konnte keine Selbstausscheidung der Biotransformation nachgewiesen werden.

#### Elimination

Die Plasmaelimination ist biphasisch, mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden während der ersten 10 Stunden und 8 Stunden danach. Die Halbwertszeit von Ketoconazol erhöht sich mit der Dosierung und der Länge der Behandlung. Bei Dosierungen > 400 mg/Tag wurden Halbwertszeiten von 3 bis 10 Stunden berichtet. Ungefähr 13 % der Dosis wird im Urin ausgeschieden, davon 2 bis 4 % als unverändertes Arzneimittel. Der Haupteliminationsweg ist mittels Gallensekret in den Intestinaltrakt.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Auf der Grundlage begrenzter Daten sind die pharmakokinetischen Parameter (AUC,  $C_{\max}$  und Halbwertszeit) von Ketoconazol für Dosierungen von 5 bis 10 mg/kg/Tag, ungefähr täglichen Dosierungen von 200-800 mg entsprechend, bei pädiatrischen wie erwachsenen Patienten ähnlich.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Die Pharmakokinetik von Ketoconazol zeigte bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine signifikante Abweichung im Vergleich zu gesunden Probanden.

##### *Ältere Patienten*

Es wurde keine formale Bewertung der Auswirkungen des Alters auf die Pharmakokinetik von Ketoconazole HRA vorgenommen. Es sind keine Daten verfügbar, die auf eine Notwendigkeit einer spezifischen Dosisanpassung für diese Patientengruppe hindeuten würden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das toxikologische Profil von Ketoconazol wurde aus Langzeitstudien mit Ratten und Hunden erstellt.

Knochenbrüchigkeit und Beinbrüche wurden bei Ratten berichtet, jedoch bei anderen Spezies nicht festgestellt.

In Übereinstimmung mit der pharmakologischen Wirkung von Ketoconazol wurden Auswirkungen auf Nebenniere und Gonaden bei Ratten und Hunden festgestellt.

Erhöhte Leberenzymwerte und histologische Veränderungen der Leber, bestehend aus dosisabhängiger Lipofuscin-Akkumulation in Hepatozyten wurden nach wiederholter Gabe von Ketoconazol bei Ratten und Hunden festgestellt.

Elektrophysiologische Studien haben gezeigt, dass Ketoconazol die schnell aktivierende Komponente des verzögerten kardialen Gleichrichter-Kaliumstroms hemmt, die Dauer des Aktionspotenzials verlängert und möglicherweise das QT-Intervall verlängert. Jedoch wurden keine EKG-Veränderungen bei Hunden bei täglichen Dosierungen von bis zu 40 mg/kg bei 12-monatiger Gabe verzeichnet.

Ketoconazol war in vitro und in vivo nicht genotoxisch. Jedoch konnte das genotoxische Potenzial für das vorgeschlagene Dosierungsschema bei der Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms nicht ermittelt werden. Ketoconazol ist nicht krebserregend.

In Fortpflanzungsstudien beeinträchtigte Ketoconazol die Fertilität männlicher wie weiblicher Exemplare. Dosierungen von 25 mg/kg oder höher bei männlichen Ratten und Hunden führten zu Abnormalitäten des Spermas und zu geringerer Fertilität bei Ratten. Ketoconazol in Dosierungen bis zu 40 mg/kg hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität weiblicher Ratten, während Dosierungen von 75 mg/kg oder höher die Trächtigkeitsrate und die Anzahl der Implantationsstellen verringerte. Dosierungen von 80 und 160 mg/kg verhinderten die Ovulation bei juvenilen Ratten. Ketoconazol in Dosierungen von 40 mg/kg/Tag und höher führt nachweislich zu Embryotoxizität und Teratogenität bei Ratten und Kaninchen. Beobachtete teratogene Auswirkungen waren hauptsächlich Skelettanomalien einschließlich Gaumenspalte, Brachydaktylie, Ektrodaktylie und Syndaktylie. Eine Behandlung juveniler Ratten für 30 Tage, beginnend im Alter von 21 Tagen, verzögerte das Eintreten der Pubertät. Auswirkungen auf die menschliche Fortpflanzung können nicht ausgeschlossen werden.

Studien mit trächtigen Ratten und Meerschweinchen mit <sup>3</sup>H-Ketoconazol weisen darauf hin, dass Ketoconazol die Plazentaschranke passiert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Lactose-Monohydrat  
Povidon  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackung à 10 Tabletten  
Packungsgrößen mit 6 Blisterpackungen à 10 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
75003 Paris  
Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/965/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 avenue du Midi  
63800 Courron d'Auvergne  
Frankreich

oder

Polfarmex S.A.  
ul. Jozefow 9  
99-300 Kutno  
Polen

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**  
Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung

(siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Eine Sicherheitsstudie nach der Zulassung: Multinationales Beobachtungsregister zur Sammlung klinischer Daten über Patienten mit Cushing-Syndrom, die mit Ketoconazol behandelt wurden (vorzugsweise Verwendung des bestehenden European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN), wo möglich), zur Beurteilung der Verwendungsmuster des Arzneimittels und zur Dokumentation der Sicherheit (z. B. Hepatotoxizität, QT-Verlängerung) und Wirksamkeit von Ketoconazol	Jährliche Einreichung

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ketoconazole HRA 200 mg Tabletten  
Ketoconazol

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 200 mg Ketoconazol.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.  
Siehe die Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
75003 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/965/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ketoconazole HRA

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ketoconazole HRA 200 mg Tabletten  
Ketoconazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

HRA Pharma

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Ketoconazole HRA 200 mg Tabletten Ketoconazol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ketoconazole HRA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ketoconazole HRA beachten?
3. Wie ist Ketoconazole HRA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ketoconazole HRA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Ketoconazole HRA und wofür wird es angewendet?

Ketoconazole HRA ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Ketoconazol enthält. Es wird zur Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms (übermäßige Produktion von Cortisol durch den Körper) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet.

Ursache des Cushing-Syndroms ist Überproduktion eines Hormons mit Namen Cortisol, das in der Nebenniere produziert wird. Ketoconazol verfügt über die Fähigkeit zur Hemmung der Aktivität der für die Cortisol-Synthese verantwortlichen Enzyme und kann folglich die Überproduktion von Cortisol im Körper verringern und die Symptome des Cushing-Syndroms lindern.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ketoconazole HRA beachten?

**Ketoconazole HRA darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ketoconazol und/oder ein Imidazol-Antimykotikum oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie Leberbeschwerden haben
- wenn Sie schwanger sind
- wenn Sie stillen
- wenn bei Ihnen in der Vergangenheit Herzrhythmusstörungen aufgetreten sind
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - bestimmte Arzneimittel zur Senkung des Blutcholesterins: Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin
  - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen: Epleronon, Dronedaron, Disopyramidin, Felodipin, Nisoldipin, Ranolazin
  - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Malaria: Chinidin, Halofantrin



- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung schwerwiegender psychischer Erkrankungen und schwerer Depression: Pimozid, Sertindol, Lurasidon, Quetiapin
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Allergien: Mizolastin
- Dabigatran: Arzneimittel zur Vorbeugung vor Bildung von Blutgerinnseln
- bestimmte Arzneimittel zur Schlafförderung und gegen Angstzustände: Triazolam, Alprazolam, Midazolam (zum Einnehmen)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Migräneattacken; Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin und Methylergometrin (Methylergonovin)
- bestimmte Arzneimittel zur Krebsbehandlung: Irinotecan, Everolimus
- Sirolimus: zur Vorbeugung der Organabstoßung nach einer Nierentransplantation durch den Körper
- Tolvaptan: zur Behandlung einer Krankheit mit Namen "Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion"
- Vardenafil bei Männern über 75 Jahren: Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen bei erwachsenen Männern
- bestimmte Arzneimittel zur HIV-Behandlung: Saquinavir/Ritonavir, Saquinavir
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von (chronischer) Langzeit-Hepatitis C (eine durch das Hepatitis-C-Virus hervorgerufene Infektionskrankheit der Leber): Paritaprevir/Ombitasvir (Ritonavir)
- Methadon: Arzneimittel zur Behandlung von Drogenabhängigkeit
- bei Patienten mit Nierenleiden:
  - Colchicin: Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
  - Fesoterodin und Solifenacin: Arzneimittel zur Behandlung der Symptome einer überaktiven Blase
  - Telithromycin und Clarithromycin: Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen

Nehmen Sie Ketoconazole HRA nicht ein, falls einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie vor der Einnahme von Ketoconazole HRA bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ketoconazole HRA einnehmen.

#### *Lebererkrankungen*

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit eine Lebererkrankung hatten. Sie müssen sich vor Beginn der Behandlung vergewissern, dass ihre Leberenzymwerte regelmäßig überwacht werden, und zwar einmal wöchentlich während des ersten Monats nach Beginn der Behandlung mit Ketoconazole HRA und anschließend einmal monatlich während der folgenden 6 Monate aufgrund des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität. Falls die tägliche Dosis Ketoconazol durch Ihren Arzt erhöht wird, werden sie anschließend ebenfalls überprüft. **Setzen Sie die Behandlung aus und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, falls Sie sich unwohl fühlen oder eines der folgenden Symptome auftritt: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, Gelbsucht, Bauchschmerzen oder dunkler Urin.**

#### *Besondere Dosierungsschemata*

Falls Sie sich gleichzeitig zur Behandlung mit Ketoconazole HRA einer Glucocorticoid-Ersatzbehandlung unterziehen, muss Ihr Arzt Sie darüber in Kenntnis setzen, wie Sie Ihre Glucocorticoid-Ersatzbehandlung anpassen können, wenn Sie besonderen Belastungen ausgesetzt sind, sich einer chirurgischen Behandlung unterziehen oder an einer Infektion leiden. Darüber hinaus erhalten Sie einen Notfallausweis und ein Notfall-Glucocorticoid-Set.

#### *Nebennierenfunktion*

Ihre Nebennierenfunktion wird in regelmäßigen Abständen überwacht; dies stellt die Standardbehandlung bei der Nachsorge der Behandlung eines Cushing-Syndroms dar, da es während der Behandlung zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz kommen kann. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, falls Symptome wie Schwächegefühl, Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck auftreten.

### *Herzerkrankungen*

Ketoconazole HRA kann den Herzschlag verändern – dies kann gefährlich sein. **Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, falls Sie während der Behandlung Palpitationen (Herzstolpern) oder unregelmäßigen Herzschlag bemerken.**

### *Säuregrad des Magens*

Nehmen Sie während eines Zeitraums von mindestens 2 Stunden nach der Einnahme von Ketoconazole HRA keine Antazida (z. B. Aluminiumhydroxid) oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Sodbrennen ein.

### *Anwendung zusammen mit Pasireotid*

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie Pasireotid einnehmen. Hierbei handelt es sich um ein anderes Arzneimittel zur Behandlung einer Unterart des Cushing-Syndroms. Dies kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten mit Herzerkrankungen führen.

### *Gleichzeitig auftretende entzündliche Erkrankungen/Autoimmunerkrankungen*

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie an einer Autoimmunerkrankung leiden. Sie werden in einem solchen Fall sorgfältig überwacht.

### *Ketoconazole HRA und Alkohol*

Trinken Sie während der Einnahme von Ketoconazole HRA keinen Alkohol, da es zu einer disulfiram-ähnlichen Reaktion führen kann (eine sehr unangenehme Reaktion, insbesondere mit starken Hitzewallungen).

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen, da für diese Patienten keine Daten vorliegen.

### **Einnahme von Ketoconazole HRA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. **Einige Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit Ketoconazole HRA eingenommen werden (siehe Abschnitt 2).** Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach weiteren Informationen, wenn Sie Ketoconazole HRA zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen.

Zu den Arzneimitteln, bei denen Wechselwirkungen mit Ketoconazole HRA auftreten können, gehören:

- orale Arzneimittel zur Antikoagulation (zum Einnehmen): Rivaroxaban, Apixaban, Cilostazol, Warfarin und andere kumarinähnliche Arzneimittel
- HIV-Arzneimittel wie Maraviroc, Indinavir, Nevirapin, Ritonavir
- bestimmte Arzneimittel zur Krebsbehandlung wie Vincaalkaloide, Busulfan, Docetaxel, Erlotinib, Imatinib, Dasatinib, Sunitinib, Lapatinib, Nilotinib, Bortezomib, Paclitaxel, Vincristin, Vinblastin, Cabozantinib, Dabrafenib, Cabazitaxel, Crizotinib, Ibrutinib
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen: Rifabutin, Telithromycin, Rifampicin, Isoniazid, Clarithromycin
- bestimmte Antidiabetika: Repaglinid, Saxagliptin, Tolbutamid
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen: Buspiron, Aripipazol, Haloperidol, Reboxetin, Risperidon
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen: Verapamil, Digoxin, Nadolol, Aliskiren
- bestimmte Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin
- bestimmte Glucocorticoide: z. B. Budesonid, Fluticason, Dexamethason, Methylprednisolon, Ciclesonid
- bestimmte starke Schmerzmittel (Narkotika): z. B. Alfentanil, Fentanyl, Buprenorphin (Injektion und sublingual), Oxycodon
- bestimmte Arzneimittel gegen Übelkeit und Erbrechen: Domperidon, Aprepitant
- sonstige Arzneimittel: Sildenafil, Solifenacin, Tolterodin, Mitotan, Praziquantel, Eletriptan, Fesoterodin, Salmeterol, Bosentan, Midazolam (zur Injektion), Tadalafil, Vardenafil, Temsirolimus, Cinalcacet, Tacrolimus, Ebastin, Ciclosporin, Colchicin

Nehmen Sie während eines Zeitraums von mindestens 2 Stunden nach der Einnahme von Ketoconazole HRA keine Antazida (z. B. Aluminiumhydroxid) oder andere Arzneimittel gegen Sodbrennen ein (siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Dieses Arzneimittel darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Stillen Sie Ihr Kind nicht, wenn Sie Ketoconazole HRA einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit wurden während der Behandlung mit Ketoconazole HRA berichtet. Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn diese Symptome auftreten.

### **Ketoconazole HRA enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Ketoconazole HRA einzunehmen?**

Beginn und Nachsorge der Behandlung sind von einem Facharzt der Endokrinologie zu beaufsichtigen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt untersucht Ihr Blut vor der Aufnahme der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung, um mögliche Auffälligkeiten festzustellen und um die Cortisolwerte zu messen. Die Dosierung wird an Ihren Zustand angepasst, um die Cortisolwerte auf ein normales Niveau zu führen.

Die empfohlene anfängliche Dosis beträgt üblicherweise 600 mg täglich zum Einnehmen (3 Tabletten täglich verteilt auf 3 Einnahmezeiten). Eine Dosis von 400 mg täglich (2 Tabletten) bis 1200 mg täglich (6 Tabletten) zum Einnehmen verteilt auf 2 bis 3 Einnahmezeiten kann zur Wiederherstellung der normalen Cortisolwerte notwendig sein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Ketoconazole HRA eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich unbedingt sofort an Ihren Arzt, falls Sie eine größere als die verschriebene Menge Ketoconazole HRA eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ketoconazole HRA vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Falls Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese Dosis ein, sobald Sie sich erinnern. Fahren Sie anschließend mit dem Einnahmezeitplan wie verschrieben fort. Ändern Sie nicht eigenmächtig die verschriebene Dosierung.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ketoconazole HRA abbrechen**

Falls Sie die Behandlung mit Ketoconazole HRA abbrechen, können Ihre Cortisolwerte wieder ansteigen und die Symptome zurückkehren. Brechen Sie die Einnahme von Ketoconazole HRA aus diesem Grund nicht ab, sofern Ihr Arzt Sie nicht dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. In seltenen Fällen (kann bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten) können Leberbeschwerden auftreten.

Setzen Sie die Einnahme von Ketoconazole HRA aus und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, falls eines der folgenden Symptome auftritt:

- langandauernde starke Kopfschmerzen oder Sehstörungen
- gesteigerte Appetitlosigkeit (Anorexie)
- Gewichtsverlust
- Übelkeit oder Erbrechen
- ungewöhnlich starke Ermüdung oder Fieber
- Bauchschmerzen
- Muskelschwäche
- Gelbfärbung der Haut oder der weißen Augenhaut
- ungewöhnlich dunkler Urin oder blasser Stuhl

Als schwerwiegende Nebenwirkung kann eine Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten. Ketoconazole HRA kann vorübergehend die Menge der in der Nebenniere produzierten Hormone (Cortisol) unter den Normalbereich senken. Ihr Arzt wird dies in einem solchen Fall durch Gabe geeigneter hormoneller Arzneimittel oder durch Anpassung der Dosierung von Ketoconazole HRA korrigieren. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, falls Symptome wie Schwächegefühl, Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck auftreten.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann bei mehr als 1 Behandelten von 10 auftreten):

- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten):

- Nebennierenrindeninsuffizienz (Abnahme der Hormonmenge von Cortisol)
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Durchfall
- Hautreaktionen (Juckreiz, Ausschlag)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten):

- Allergische Reaktionen, selten auch schwerwiegend
- Veränderungen bei Labormarkern
- Verringerte Thrombozytenzahl
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Schläfrigkeit
- Hautreaktionen (nesselsuchtartig)
- Haarausfall
- Erschöpfung

**Seltene Nebenwirkungen** (kann bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten):

- Schwerwiegende Lebererkrankungen

**Sehr seltene Nebenwirkungen** (kann bei weniger als 1 Behandelten von 10.000 auftreten):

- Pyrexie (Fieber)

**Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Schlaflosigkeit
- Nervosität
- Alkoholunverträglichkeit
- Verlust oder Steigerung des Appetits
- Erhöhter Schädelinnendruck
- Kribbelndes oder stechendes Gefühl
- Lichtempfindlichkeit
- Nasenbluten
- Dyspepsie (Verdauungsstörung)
- Blähungen
- Verfärbung der Zunge
- Mundtrockenheit
- Veränderung des Geschmackssinns
- Rötung der Haut
- Myalgie (Muskelschmerz)
- Arthralgie (Gelenkschmerz)
- Menstruationsbeschwerden
- Azoospermie (geringe Spermienzahl)
- Erektionsstörungen
- Gynäkomastie (Vergrößerung des Brustgewebes männlicher Patienten)
- Peripheres Ödem (Wassersucht der Extremitäten)
- Unwohlsein
- Hitzewallungen
- Vorübergehende Abnahme von Testosteron, einem vom Körper hauptsächlich in den Hoden produzierten männlichen Geschlechtshormon (Androgen)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Ketoconazole HRA aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis" und der Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Ketoconazole HRA 200 mg Tabletten enthält

- Der Wirkstoff ist: Ketoconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Povidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat

### Wie Ketoconazole HRA 200 mg Tabletten aussieht und Inhalt der Packung

Ketoconazole HRA ist in einer Packung mit 60 Tabletten erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
75003 Paris  
Frankreich

### Hersteller

Centre Spécialités Pharmaceutiques  
76-78 avenue du Midi  
63800 Courron d'Auvergne  
Frankreich

oder

Polfarmex S.A.  
ul. Józefów 9,  
99-300 Kutno  
Polen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/Belgique/Belgien**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

#### **България**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Česká republika**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Danmark**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Deutschland**

HRA Pharma Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

#### **Eesti**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Ελλάδα**

#### **Lietuva**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Luxembourg/Luxemburg**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

#### **Magyarország**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Malta**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Nederland**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

#### **Norge**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Österreich**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**España**

HRA Pharma Iberia S.L.  
Tel: + 34 902 107 428

**France**

HRA Pharma France  
Tel: + 33 (0)1 53 24 81 00

**Hrvatska**

Arenda d.o.o  
Tél/Tel: + 385-(0)1 644 4480

**Ireland**

HRA Pharma UK & Ireland Ltd  
Tel: 1800 812 984

**Ísland**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Italia**

HRA Pharma Italia Srl Società Unipersonale  
Tel: + 39 06 59 60 09 87

**Κύπρος**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Latvija**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

HRA Pharma Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

**Polska**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Portugal**

HRA Pharma Iberia S.L. Sucursal em Portugal  
Tel: +351 707 501 996

**România**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Slovenija**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Slovenská republika**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Suomi/Finland**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Sverige**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**United Kingdom**

HRA Pharma UK & Ireland Ltd  
Tel: 0800 917 9548

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.