

▼ 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).

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 800–1.200 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 Ketoconazol 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 nor-

malen Bereichs liegen, solange der Patient die Dosis toleriert.

- Eine Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag bis zu einer Höchstdosis von 1.200 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 Ketoconazol 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 Ketoconazol 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 Ketoconazol bei niedrigerer Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Behandlung mit Ketoconazol 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 ist vor Beginn der Behandlung durchzuführen:

- die Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, γ -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, γ -GT und alkalische Phosphatase) und Bilirubin in kurzen Abständen durchzuführen:
 - wöchentlich während des ersten Monats nach Aufnahme der Behandlung,
 - anschließend monatlich für einen Zeitraum von 6 Monaten,
 - 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 Ketoconazol umgehend abzubrechen und aufgrund des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität nicht wieder aufzunehmen. Die Einnahme von Ketoconazol 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 Ketoconazol kann wie obenstehend beschrieben weitergeführt werden.
- *Block-and-Replace*-Therapie: Die Erhaltungsdosis von Ketoconazol wird um weitere 200 mg erhöht, zusätzlich wird eine begleitende Corticosteroid-Substitutionstherapie eingeleitet (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für die Anwendung von Ketoconazol 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).

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Es besteht eine Gegenanzeige hinsichtlich Ketoconazol für Patienten mit akuter oder chronischer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3). Bei Patienten mit Leberenzymwerten, die die Obergrenze des Normalwertes um mehr als das Zweifache überschreiten, darf die Behandlung nicht begonnen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ketoconazole HRA bei Kindern im Alter unter 12 Jahre ist nicht erwiesen. Die zurzeit vorhandenen Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, aber eine Empfehlung zur Dosierung kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen jegliche Imidazol enthaltende Antimykotika
- Akute oder chronische Lebererkrankung und/oder bei Leberenzymwerten mehr als 2-fach über der Obergrenze des Normalwerts (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (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 Abschnitt 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 Nebenwirkungen

- 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 von Nebenwirkungen
- Paritaprevir/Ombitasvir (Ritonavir) aufgrund des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen
- Fesoterodin und Solifenacin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Tolvaptan zur Behandlung einer Krankheit mit Namen „Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion“

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Überwachung der Leberfunktion**

Leberenzyme sind bei allen Patienten zu überwachen, denen Ketoconazol 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 Nebennierenrindensuffizienz kommen kann, und zwar aufgrund eines erhöhten Glucocorticoidbedarfs (z. B. in Belastungssituationen, bei chirurgischen Eingriffen oder Infektionen) und/oder im Fall einer Überbehandlung mit Ketoconazol (bei mit *Block-only*-Therapie behandelten Patienten) oder bei unzureichender Glucocorticoid-Ersatzbehandlung (bei mit *Block-and-Replace*-Therapie behandelten Patienten). Die Werte von Serum- und Plasma- und/oder Speichel-Cortisol und/oder freiem Cortisol im Urin sind mindestens für eine Woche nach Beginn der Behandlung mit Ketoconazol 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 Ketoconazol kann die Überwachung alle 3 bis 6 Monate erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 für Dosisanpassung bei Nebennierenrindensuffizienz).

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 Nebennierenrindensuffizienz hindeuten, sind die Cortisolwerte zu messen und Ketoconazol ist vorübergehend auszusetzen oder die

Dosis ist zu reduzieren. Falls notwendig, sollte eine Corticosteroid-Substitutionstherapie eingeleitet werden. Die Einnahme von Ketoconazol 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung eines Arzneimittels, von dem bekannt ist, dass es das QTc-Intervall verlängert (siehe Abschnitt 4.5), wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

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 Ketoconazol nicht gegeben werden. Bei Patienten mit Achlorhydrie, z. B. bestimmten AIDS-Patienten und Säuresekreteionshemmer einnehmenden Patienten (z. B. H₂-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer) wird die Gabe von Ketoconazol zusammen mit einem säurehaltigen Getränk empfohlen (z. B. Cola, Orangensaft). Falls Säuresekreteionshemmer zur begleitenden Medikation hinzugefügt oder von derselben entfernt werden, ist die Dosierung von Ketoconazol den Cortisolwerten entsprechend anzupassen.

Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ketoconazol besitzt ein hohes Potenzial zu Wechselwirkungen mit klinisch wichtigen Arzneimitteln.

Ketoconazol wird hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme stark CYP3A4-enzyminduzierender Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von Ketoconazol 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.

Ketoconazol ist ein starker CYP3A4-Hemmer: Die Inhibition von CYP3A4 durch Ke-

toconazol kann die Exposition von Patienten gegenüber einer Reihe durch dieses enzymatische System metabolisierter Arzneimittel verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Ketoconazol ist darüber hinaus ein starker P-gp-Hemmer: Die Inhibition von P-gp durch Ketoconazol 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 QT-Intervall verlängernde Wirkung bekannt ist, können kontraindiziert oder nicht empfohlen werden. Dies ist abhängig von 1.) der beobachteten oder erwarteten Wirkung von Ketoconazol auf diese Arzneimittel (d. h. eine sich daraus ergebende erhöhte Plasmakonzentration, AUC, C_{max} der Arzneimittel) und 2.) der bekannten therapeutischen Breite der Arzneimittel. Einige Kombinationen können zu einem erhöhten Risiko ventrikulärer Tachyarrhythmien führen, einschließlich einer Torsade de pointes, einer potenziell tödlichen Herzrhythmusstörung (siehe Tabelle 1 Wechselwirkungen und Empfehlungen für die gleichzeitige Anwendung, Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit hepatotoxischen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol 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.

Anwendung 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 seltenen erblichen Problemen wie Galactose-Intoleranz, totalem Lactase-Mangel oder Glucosegalactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, für die während der Behandlung mit Ketoconazol eine Gegenanzeige besteht und die zu potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können:

- 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 Nebenwirkungen
- Lurasidon
- Quetiapin aufgrund des erhöhten Toxizitätsrisiko
- 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 dekomensierter Herzinsuffizienz
- Colchicin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund des erhöhten Risikos schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen
- 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 von Nebenwirkungen
- Paritaprevir/Ombitasvir (Ritonavir) aufgrund des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen
- Fesoterodin und Solifenacin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Tolvaptan zur Behandlung einer Krankheit mit Namen „Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion“

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

Arzneimittel, die die Absorption von Ketoconazol beeinträchtigen

Arzneimittel, die den Säuregrad des Magens beeinflussen, beeinträchtigen die Absorption von Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.4)

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Biotransformation von Ketoconazol

Ketoconazol wird hauptsächlich vom Cytochrom CYP3A4 metabolisiert.

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Isoniazid, Nevirapin, Mitotan und Phenytoin können die Bioverfügbarkeit von Ketoconazol signifikant reduzieren. Von der Anwen-

dung von Ketoconazol mit starken Enzyminduktoren wird abgeraten.

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

Wirkungen von Ketoconazol auf die Biotransformation anderer Arzneimittel

- Ketoconazol 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 von Nebenwirkungen 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.
- Ketoconazol 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 ein Risiko einer Interaktion mit BCRP-Substraten auf der systemischen Ebene mit sehr hohen Ketoconazoldosierungen nicht ausgeschlossen werden kann. 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.

Wechselwirkungen und Empfehlungen für die gleichzeitige Anwendung

Wechselwirkungen zwischen Ketoconazol und anderen Arzneimitteln werden in Tabelle 1 auf Seite 4 bis auf Seite 8 aufgeführt (Zunahme gekennzeichnet mit „↑“, Abnahme mit „↓“, keine Veränderung mit „↔“).

Der in Tabelle 1 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 in Tabelle 1 ist nicht als vollständige Auflistung der Wechselwirkungen zwischen Ketoconazol und anderen Arzneimitteln zu verstehen.

Sonstige Wechselwirkungen

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

Tabelle 1: Wechselwirkungen und Empfehlungen für die gleichzeitige Anwendung		
Arzneimittel nach Behandlungsbereich	Zu erwartende Auswirkung auf Arzneimittelspiegel	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Analgetische Opioide		
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 _{max} : ↑ 1,7-fach	Sorgfältige Überwachung. Die Buprenorphindosis ist anzupassen.
Alfentanil Fentanyl	Potenziell ↑ von Alfentanil- und Fentanyl-Plasmakonzentrationen	Sorgfältige Überwachung von Nebenwirkungen (Atemdepression, Sedierung) empfehlenswert. Möglicherweise ist eine Senkung der Alfentanil- und Fentanyldosis notwendig.
Oxycodon	↑ von Oxycodon-Plasmakonzentrationen beobachtet.	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Oxycodondosis notwendig.
Antiarrhythmika		
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.
Antikoagulanzen und Thrombozyten-Aggregationshemmer		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6-fach C _{max} : ↑ 2,5-fach	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6-fach C _{max} : ↑ 1,7-fach	Nicht empfohlen aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos.
Apixaban	Apixaban: AUC: ↑ 2-fach C _{max} : ↑ 1,6-fach	Nicht empfohlen aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2-fach Die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol nimmt bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol um 35 % zu.	Sorgfältige Überwachung. Eine Dosis von 50 mg zweimal täglich wird bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazole HRA empfohlen.
Warfarin und andere Cumarin-ähnliche Arzneimittel	Potenziell ↑ von Warfarin-Plasmakonzentrationen	Sorgfältige Überwachung. INR (International Normalized Ratio)-Überwachung empfohlen.
Edoxaban	AUC: ↑ 1,8-fach C _{max} : ↑ 1,8-fach	Die Dosis von Edoxaban muss bei begleitender Anwendung verringert werden und die Fachinformation/SmPC für Edoxaban ist zu konsultieren.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin Phenytoin	Potenziell ↑ von Carbamazepin- und Phenytoin-Plasmakonzentrationen Potenziell ↓ von Ketoconazol-Plasmakonzentrationen erwartet (CYP3A4-Enzyminduktion).	Nicht empfohlen (siehe auch „Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Biotransformation von Ketoconazole HRA“).
Antidiabetika		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2-fach C _{max} : ↑ 1,2-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Repagliniddosis erforderlich.
Saxagliptin	Saxagliptin: AUC: ↑ 2,5-fach C _{max} : ↑ 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.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

HRA Pharma KETOCONAZOLE HRA® 200 mg Tabletten

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Behandlungsbereich	Zu erwartende Auswirkung auf Arzneimittelspiegel	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Antiinfektiva		
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 _{max} : ↑ 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).
Isavuconazole	AUC: ↑ 5-fach C _{max} : ↑ 1,1-fach	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos von Nebenwirkungen von Isavuconazole. Die Fachinformation/SmPC für Isavuconazole ist zu konsultieren.
Praziquantel	↑ von Praziquantel-Plasmakonzentrationen beobachtet.	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Praziquanteldosis erforderlich.
Arzneimittel gegen Migräne		
Ergotalkaloide wie Dihydroergotamin, Ergometrin (Ergonovin), Ergotamin, Methylergometrin (Methylergonovin)	Potenziell ↑ von Ergotalkaloid-Plasmakonzentrationen	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos eines Ergotismus und anderer schwerwiegender unerwünschter vasospastischer Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9-fach C _{max} : ↑ 2,7-fach	Nicht empfohlen.
Antineoplastika		
Irinotecan	Irinotecan: AUC: ↑ 2,1-fach	Kontraindiziert aufgrund Veränderung der Biotransformation dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib: AUC: ↑ 1,5-fach C _{max} : ↑ 1,5-fach Lapatinib: AUC: ↑ 3,6-fach Nilotinib: AUC: ↑ 3,0-fach Erlotinib: AUC: ↑ 1,9-fach C _{max} : ↑ 1,7-fach Dasatinib: ↑ von Dasatinib-Plasmakonzentrationen beobachtet. Dabrafenib: AUC: ↑ 1,7-fach C _{max} : ↑ 1,3-fach Cabozantinib: AUC: ↑ 1,4-fach C _{max} : ↔	Nicht empfohlen aufgrund Risikos einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln und QT-Verlängerung.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24-fach C _{max} : ↑ 29-fach	Nicht empfohlen aufgrund potenzieller Erhöhung der Toxizität in Verbindung mit Ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib: AUC: ↑ 3,2-fach C _{max} : ↑ 1,4-fach	Nicht empfohlen aufgrund des Risikos einer QT-Intervallverlängerung und schwerwiegenden unerwünschten Leberreaktionen. Überwachung der QT-Verlängerung bei gleichzeitiger Verwendung.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4-fach Imatinib: AUC: ↑ 1,4-fach C _{max} : ↑ 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.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Behandlungsbereich	Zu erwartende Auswirkung auf Arzneimittelspiegel	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Antineoplastika		
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.
Antipsychotika, Angstlöser und Hypnotika		
Triazolam Alprazolam Midazolam oral	AUC: ↑ beobachtet C _{max} : ↑ beobachtet	Kontraindiziert aufgrund Risikos potenziell verlängerter oder stärkerer Sedierung und Atemdepression (siehe Abschnitt 4.3).
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9-fach C _{max} : ↑ 6-fach	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3).
Pimozid	Potenziell ↑ von Pimozid-Plasmakonzentrationen	Kontraindiziert aufgrund Risikos schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Sertindol	Potenziell ↑ von Sertindol-Plasmakonzentrationen	Kontraindiziert aufgrund Risikos einer QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Quetiapin	Quetiapin: AUC: ↑ 6,2-fach C _{max} : ↑ 3,4-fach	Kontraindiziert aufgrund potenzieller Erhöhung der Toxizität in Verbindung mit Quetiapin (siehe Abschnitt 4.3).
Haloperidol	Potenziell ↑ von Haloperidol-Plasmakonzentrationen	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung und extrapyramidalen Symptome. Möglicherweise Reduzierung der Haloperidoldosis erforderlich.
Reboxetin	Reboxetin: AUC: ↑ 1,5-fach bei beiden Enantiomeren	Nicht empfohlen aufgrund der schmalen therapeutischen Breite von Reboxetin.
Midazolam i. v.	Midazolam: AUC: ↑ 1,6-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Dosis von Midazolam i. v. erforderlich.
Buspiron	Potenziell ↑ von Buspiron-Plasmakonzentrationen	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Buspironosis erforderlich.
Aripiprazol	Aripiprazol: AUC: ↑ 1,6-fach C _{max} : ↑ 1,4-fach	Sorgfältige Überwachung. Die Aripiprazoldosis ist auf ungefähr die Hälfte der verschriebenen Dosis zu reduzieren.
Risperidon	Potenziell ↑ des AUC von Risperidon	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Risperidondosis erforderlich.
Virostatika		
Saquinavir (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich)	Saquinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketoconazol: AUC: ↑ 2,7-fach C _{max} : ↑ 1,5-fach (CYP3A4-Enzymhemmung durch Ritonavir)	Kontraindiziert aufgrund Risikos einer QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (Ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2-fach C _{max} : ↑ 1,7-fach Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3-fach C _{max} : ↔ Ketoconazol: AUC: ↑ 2,1-fach C _{max} : ↑ 1,1-fach t _{1/2} : ↑ 4-fach	Kontraindiziert aufgrund des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3).
Nevirapin	Ketoconazol: AUC: ↓ 0,28-fach C _{max} : ↓ 0,56-fach Nevirapin: Plasmawerte: ↑ 1,15 – 1,28-fach im Vergleich mit historischer Kontrolle (CYP3A-Enzyminduktion)	Nicht empfohlen.
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5-fach C _{max} : ↑ 3,4-fach	Sorgfältige Überwachung. Die Maravirocosis ist auf 150 mg zweimal täglich zu reduzieren.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Behandlungsbereich	Zu erwartende Auswirkung auf Arzneimittelspiegel	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Virostatika		
Indinavir	Indinavir (600 mg dreimal täglich): AUC: = 0,8-fach C _{min} : ↑ 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.
Ritonavir	Ketoconazol: AUC: ↑ 3,4-fach C _{max} : ↑ 1,6-fach (CYP3A-Enzyminduktion)	Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir in Dosierung als antiretrovirales Arzneimittel oder als pharmakokinetischer Verstärker ist eine Reduzierung der Ketoconazoldosis in Betracht zu ziehen. (Siehe auch „Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Biotransformation von Ketoconazole HRA“.)
Betablocker		
Nadolol	↑ von Nadolol-Plasmakonzentrationen beobachtet.	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Nadololdosis erforderlich.
Calciumkanalblocker		
Felodipin Nisoldipin	AUC: ↑ beobachtet C _{max} : ↑ 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.
Kardiovaskuläre Arzneimittel, verschiedene		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 bis 3,9-fach	Kontraindiziert aufgrund Potenzials schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2-fach C _{max} : ↑ 2-fach	Nicht empfohlen aufgrund Potenzials hepatischer Toxizität (siehe Abschnitt 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Aliskirendosis erforderlich.
Diuretika		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5-fach	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos von Hyperkaliämie und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.3).
Magen-Darm-Arzneimittel		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Aprepitantdosis erforderlich.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0-fach C _{max} : ↑ 3,0-fach	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung.
Naloxegol	Naloxegol: AUC: ↑ 12,9-fach C _{max} : ↑ 9,6-fach	Nicht empfohlen.
Immunosuppressiva		
Everolimus Sirolimus (Rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3-fach C _{max} : ↑ 4,1-fach Sirolimus (Rapamycin): AUC: ↑ 10,9-fach C _{max} : ↑ 4,4-fach	Kontraindiziert aufgrund des starken Anstiegs der Konzentrationen dieser Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.3).
Temsirolimus Tacrolimus Ciclosporin Budesonid Ciclesonid	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 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.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Behandlungsbereich	Zu erwartende Auswirkung auf Arzneimittelspiegel	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Lipidsenker		
Lovastatin Simvastatin Atorvastatin*	Potenziell ↑ von Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel	Kontraindiziert aufgrund erhöhten Risikos von Skelettmuskel-Toxizität einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3).
Atemwegstherapeutika		
Salmeterol	Salmeterol: AUC: ↑ 15-fach C _{max} : ↑ 1,4-fach	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung.
Urologische Arzneimittel		
Fesoterodin Tolterodin Solifenacin	Fesoterodin, aktiver Metabolit: AUC: ↑ 2,3-fach C _{max} : ↑ 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).
Phosphodiesterase-(PDE5)-Hemmer		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4-fach C _{max} : ↑ 1,2-fach Vardenafil: AUC: ↑ 10-fach C _{max} : ↑ 4-fach Potenziell ↑ von Sildenafil-Plasmakonzentrationen	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos von Nebenwirkungen. Vardenafil: Kontraindiziert bei männlichen Patienten über 75 Jahre (siehe Abschnitt 4.3).
Sonstige		
Tolvaptan	↑ von Tolvaptan-Plasmakonzentrationen beobachtet.	Kontraindiziert aufgrund Anstiegs der Plasmakonzentrationen (siehe Abschnitt 4.3).
Mizolastin Halofantrin	Potenziell ↑ von Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel	Kontraindiziert aufgrund Potenzials schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3).
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).
Cinacalcet	Cinacalcet: AUC: ↑ 2-fach C _{max} : ↑ 2-fach	Sorgfältige Überwachung. Möglicherweise Anpassung der Cinacalcetdosis erforderlich.
Ebastin	↑ von Ebastin-Plasmakonzentrationen beobachtet.	Nicht empfohlen aufgrund erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung.

* Rosuvastatin ist kein CYP3A4-Substrat. Ketoconazol verursacht keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Rosuvastatin, daher ist eine Erhöhung der Toxizität von Rosuvastatin durch gemeinsame Gabe von Ketoconazol und Rosuvastatin unwahrscheinlich. Andere Statine, die keine CYP3A4-Substrate sind (Pravastatin und Fluvastatin), können zusammen mit Ketoconazol gegeben werden.

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ketoconazol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus den präklinischen Daten geht hervor, dass Ketoconazol die Plazentaschranke passiert und teratogen wirkt. Es besteht eine Gegenanzeige zu Ketoconazol während der Schwangerschaft und Ketoconazol 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

Ketoconazol hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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 Nierenrindensuffizienz, 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, γ-GT, Bilirubin und alkalische Phosphatase sind während der Behandlung in kurzen Abständen zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

HRA Pharma KETOCONAZOLE HRA® 200 mg Tabletten

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Ketoconazol 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatotoxizität

Durch Behandlung mit Ketoconazol verursachte schwere Hepatotoxizität ist selten

(1/15.000). Es wurden hauptsächlich akute hepatozelluläre Erkrankungen sowie chole-statische Erkrankungen oder ein gemischtes Toxizitätsmuster beobachtet. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden insbesondere berichtet, wenn die Behandlung trotz erhöhter Leberenzymwerte fortgesetzt wurde. Erhöhte Leberenzymwerte (≤ 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 Ketoconazol festgestellte anormale Leberenzymwerte sind vor der Erwägung einer Behandlung mit Ketoconazol zu berücksichtigen. Ketoconazol 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 Ketoconazol 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-Er-

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<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>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt	Alkoholverträglichkeit, Anorexie, gesteigerter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit, Nervosität
<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.
<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 Knochenkrankungen</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	Asthenie
	Sehr selten	Pyrexie
	Nicht bekannt	Peripheres Ödem, Unwohlsein, Hitzewallungen
<i>Untersuchungen</i>	Sehr häufig	Leberenzymzunahme
	Gelegentlich	Abnahme der Thrombozytenzahl
	Nicht bekannt	Vorübergehende Abnahme von Testosteronkonzentrationen

satzbehandlung (bei *Block-and-Replace*-Therapie) auftreten. Patienten sind hinsichtlich der Anzeichen und Symptome eines Hypocortisolismus (z. B. Schwächegefühl, Müdigkeit, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, 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 Ketoconazol 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 Monat 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 1.200 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Gegenmittel zu Ketoconazol ist nicht bekannt. Die maximale Dosis für die Behandlung eines Cushing-Syndroms ist 1.600 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: CORTICOSTEROIDE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG, Anticorticosteroide, ATC-Code: H02CA03

Wirkmechanismus

Ketoconazol 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 α -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 ektopem adrenokortikotropen Hormon (ACTH)-Syndrom

Es wurden Daten von 91 Patienten mit ektopem 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 Nebennierenrindenkarzinom 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 be-

handelt 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 1.200 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 Selbstauslösung 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 Ketoconazol vorgenommen. Es sind keine Daten verfügbar, die auf eine Notwendigkeit einer spezifischen Dosisanpassung für diese Patientengruppe hindeuten würden.

In-vitro-Daten zeigen, dass Ketoconazol ein starker Hemmer von OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 und OCT2 und in einem geringeren Ausmaß von OAT1 und BSEP ist. Die Hemmung dieser unterschiedlichen Transporter bei klinisch relevanten Ketoconazolkonzentrationen kann nicht ausgeschlossen werden.

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 Spermias 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 Meer-schweinchen mit ³H-Ketoconazol weisen darauf hin, dass Ketoconazol die Plazenta-schranke 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 60 Tabletten (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

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
31. Juli 2019

KETOCONAZOLE HRA[®] 200 mg Tabletten

HRAPharma

10. STAND DER INFORMATION

01. Januar 2021

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt