

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg ketoconazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 19 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Råhvid til lys flødefarvet rund, bikonveks tablet med en diameter på 10 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ketoconazole HRA er indiceret til behandling af endogent Cushings syndrom hos voksne og unge over 12 år.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og superviseres af læger med erfaring i endokrinologi eller intern medicin og med passende faciliteter til monitorering af biokemiske responser, da dosis skal justeres i forhold til patientens terapeutiske behov, baseret på normalisering af kortisolniveauet.

Dosering

Initiering

Den anbefalede startdosis til voksne og unge er 400-600 mg/dag oralt fordelt på 2-3 doser, og denne dosis kan hurtigt øges til 800-1.200 mg/dag fordelt på 2-3 doser.

Ved behandlingens start skal 24-timers frit kortisol i urinen kontrolleres med få dages/ugers mellemrum.

Dosisjustering

Den daglige dosis af ketoconazol skal justeres individuelt med jævne mellemrum for at normalisere frit kortisol i urinen og/eller plasma-kortisolniveauet.

- Så længe patienten tåler dosis, kan det overvejes at øge dosis med 200 mg/dag hver 7. til 28. dag, hvis frit kortisol i urinen og/eller plasma-kortisolniveauet ligger over normalområdet.
- En vedligeholdelsesdosis fra 400 mg/dag til maksimalt 1.200 mg/dag oralt fordelt på 2-3 doser kan være nødvendig for at genoprette normale kortisolniveauer. I de fleste publikationer er vedligeholdelsesdosis på mellem 600 mg/dag og 800 mg/dag.
- Når den effektive dosis af ketoconazol er fastlagt, kan monitorering af frit kortisol i urinen og/eller plasma-kortisolniveauet udføres hver 3. til 6. måned (se pkt. 4.4).

- I tilfælde af binyrebarkinsufficiens og afhængigt af sværhedsgraden skal man enten nedsætte ketoconazol-dosis med mindst 200 mg/dag, midlertidigt seponere behandlingen og/eller tilføje et kortikosteroid, indtil tilstanden er ophørt. Behandlingen med ketoconazol kan derefter genoptages ved en lavere dosis (se pkt. 4.4).
- Ketoconazol kan seponeres pludseligt uden en progressiv dosisnedsættelse, når det ønskes at ændre behandlingsstrategi (f.eks. operation).

Overvågning af leverfunktion

Før behandlingen startes, er følgende obligatorisk:

- Måling af leverenzzymer (ASAT, ALAT, gamma-GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin.
- Patienterne skal informeres om risikoen for hepatotoksicitet, herunder at de skal seponere behandlingen og straks kontakte deres læge, hvis de føler utilpashed eller får symptomer som anoreksi, kvalme, opkastning, træthed, gulst, abdominalsmerter eller mørk urin. Hvis disse symptomer forekommer, skal behandlingen straks seponeres, og der skal tages leverfunktionsprøver.

På grund af ketoconazols kendte hepatotoksicitet må behandlingen ikke initieres hos patienter med leverenzymniveauer på over 2 gange den øvre normalgrænse (se pkt. 4.3).

Under behandlingen:

- Tæt klinisk opfølgning skal gennemføres.
- Leverenzzymer (ASAT, ALAT, gamma-GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin skal måles med hyppige intervaller:
 - o hver uge i én måned efter behandlingsstart.
 - o derefter hver måned i 6 måneder.
 - o ugentligt i én måned efter hver dosisøgning.

Ved stigning i leverenzzymer på mindre end 3 gange den øvre normalgrænse skal leverfunktionen monitoreres hyppigere, og den daglige dosis skal nedsættes med mindst 200 mg.

Ved stigning i leverenzzymer på 3 gange den øvre normalgrænse eller mere skal ketoconazol straks seponeres, og behandling må ikke genoptages på grund af risikoen for alvorlig hepatotoksicitet. Ketoconazol skal seponeres straks, hvis der opstår kliniske symptomer på hepatitis.

Ved langvarig behandling (over 6 måneder):

Selvom hepatotoksicitet normalt observeres i forbindelse med behandlingsstart og inden for de første 6 måneders behandling, skal leverenzzymer monitoreres i henhold til kliniske kriterier. Hvis dosis øges efter de første 6 måneders behandling, skal monitorering af leverenzzymer gentages hver uge i én måned som en sikkerhedsforanstaltning.

Dosisregimer ved vedligeholdelsesbehandling

Efterfølgende vedligeholdelsesbehandling kan administreres på en af to måder:

- Kun blokeringsregime: Vedligeholdelsesdosis af ketoconazol kan fortsættes som beskrevet ovenfor.
- Blokerings- og substitutionsregime: Vedligeholdelsesdosis af ketoconazol skal øges med yderligere 200 mg, og samtidig substitutionsbehandling med kortikosteroid skal tilføjes (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre patienter

Der er begrænsede data om brug af ketoconazol til patienter over 65 år, men der er ingen evidens for, at særlig dosisjustering skulle være nødvendig hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Selvom data er begrænsede, er ketoconazols farmakokinetik ikke væsentligt forskellig hos patienter med nyresvigt i forhold til raske forsøgspersoner, og der anbefales ingen særlig dosisjustering for denne population.

Nedsat leverfunktion

Ketoconazol må ikke anvendes til patienter med akut eller kronisk nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Behandlingen må ikke initieres hos patienter med leverenzymmer, som ligger mere end 2 gange over den øvre normalgrænse.

Pædiatrisk population

Ketoconazol HRAs sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for svampemidler af imidazoltype.
- Akut eller kronisk leversygdom og/eller leverenzymniveauer før behandling på over 2 gange den øvre normalgrænse (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Medfødt eller dokumenteret QTc-forlængelse.
- Samtidig behandling med et af følgende lægemidler, der kan interagere og medføre potentielt livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5):
 - CYP3A4-metaboliserede HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin og lovastatin) på grund af en øget risiko for skeletmuskulaturtoksicitet, herunder rhabdomyolyse.
 - eplerenon på grund af en øget risiko for hyperkaliæmi og hypotension.
 - stoffer, hvor plasmakoncentrationen kan øges og medføre QT-forlængelse: methadon, disopyramid, quinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 gange dagligt), ranolazin, mizolastin, halofantrin.
 - dabigatran på grund af øget blødningsrisiko.
 - triazolam, oral midazolam og alprazolam på grund af potentialet for langvarig eller dybere sedation og respirationsdepression.
 - sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin og methylegometrin (methylegonovin) på grund af øget risiko for ergotisme og andre alvorlige vasospastiske bivirkninger.
 - lurasidon.
 - quetiapin på grund af øget risiko for toksicitet.
 - telithromycin og clarithromycin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af øget risiko for hepatotoksicitet og forlænget QT-interval.
 - felodipin og nisoldipin på grund af øget risiko for ødem og hjerteinsufficiens.
 - colchicin hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af øget risiko for svære bivirkninger.
 - irinotecan på grund af ændring i dette lægemiddels metabolisme.
 - everolimus, sirolimus (kaldes også rapamycin) på grund af stigning i plasmakoncentrationerne af disse lægemidler.
 - vardenafil hos mænd over 75 år på grund af øget risiko for bivirkninger.

- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) på grund af øget risiko for bivirkninger.
- fesoterodin og solifenacin hos patienter med nedsat nyrefunktion.
- tolvaptan anvendes mod en specifik sygdom kaldet Schwartz-Bartters syndrom (SIADH).

Ovenstående liste over stoffer, der kan interagere med ketoconazol og medføre potentielt livstruende reaktioner, er ikke udtømmende.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Monitorering af leverfunktion

Leverenzymmer skal monitoreres hos alle patienter, som får ketoconazol. Tæt opfølgning af patienterne er påkrævet på grund af risiko for alvorlig hepatotoksicitet (se pkt. 4.2).

Monitorering af binyrebarkfunktion

Binyrebarkfunktionen skal monitoreres med regelmæssige mellemrum, eftersom binyrebarkinsufficiens kan forekomme under behandlingen under forhold med en relativ kortisolmangel på grund af et øget glukokortikoidbehov (f.eks. i forbindelse med stress, operation eller infektion) og/eller ved overbehandling med ketoconazol (hos patienter i behandling med kun blokeringsregime), eller hvis substitutionsbehandlingen med glukokortikoid er utilstrækkelig (hos patienter, som behandles med et blokerings- og substitutionsregime). Kortisol i serum eller plasma og/eller spyt og frit kortisol i urinen skal monitoreres som minimum inden for én uge efter initiering af ketoconazol og derefter med jævne mellemrum. Når frit kortisol i urinen/kortisol i serum/plasma er normaliseret eller tæt på målværdierne, og den effektive dosis ketoconazol er fastlagt, kan monitorering udføres hver 3. til 6. måned (se pkt. 4.2 vedrørende dosisjustering i tilfælde af binyrebarkinsufficiens).

Alle patienter skal monitoreres og informeres om de tegn og symptomer, der er associeret med hypokortisolisme (f.eks. svaghed, træthed, anoreksi, kvalme, opkastning, vægttab, hypotension, hyponatriæmi, hyperkaliaæmi og/eller hypoglykæmi).

Hvis kliniske symptomer tyder på binyrebarkinsufficiens, skal kortisolniveauet måles og ketoconazol seponeres midlertidig eller dosis reduceres, og det skal vurderes, om substitutionsbehandling med kortikosteroid skal initieres. Derefter kan ketoconazol genoptages ved en lavere dosis (se pkt. 4.2).

Blokerings- og substitutionsregime

Patienter, som behandles med et blokerings- og substitutionsregime, skal undervises i at justere dosis i deres substitutionsbehandling med glukokortikoid under stressforhold (se pkt. 4.2). De skal desuden have udleveret et patientkort og et nødglukokortikoidsæt.

Monitorering af QTc-intervallet

Det tilrådes at monitorere for en eventuel virkning på QTc-intervallet. EKG skal foretages:

- Før initiering af ketoconazol
- Inden for én uge efter behandlingsstart.
- Derefter såfremt det er klinisk indiceret.

EKG-monitorering tilrådes, når der samtidig gives et lægemiddel, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.5).

Kontraception

Kvinder skal have omfattende oplysninger om anvendelse af kontraception. Kvinder i den fertile alder skal som minimum anvende sikker kontraception (se pkt. 4.6).

Nedsat ventrikelaciditet

Absorptionen forringes, når surhedsgraden i ventriklen er nedsat. Syreneutraliserende lægemidler (f.eks. aluminiumhydroxid) må ikke administreres før tidligst 2 timer efter indtagelse af ketoconazol. Hos patienter med aklorhydri, som f.eks. visse aids-patienter og patienter, som får syresekretionshæmmere (f.eks. H₂-antagonister, protonpumpehæmmere), tilrådes det at administrere ketoconazol sammen med syreholdige drikkevarer, f.eks. cola, appelsinjuice.

Hvis syresekretionshæmmere tilføjes eller fjernes fra det samtidige lægemiddel, skal ketoconazoldosis justeres i forhold til kortisolniveauerne.

Potentielle lægemiddelinteraktioner

Ketoconazol har et stort potentiale for klinisk relevante lægemiddelinteraktioner.

Ketoconazol metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4. Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer kan nedsætte ketoconazols biotilgængelighed. Samtidige lægemidler skal gennemgås, når ketoconazolbehandling initieres, eftersom ketoconazol er en potent CYP3A4 hæmmer. Produktresuméerne for samtidigt anvendte lægemidler skal gennemgås for anbefalinger, for så vidt angår administration sammen med potente CYP3A4-hæmmere.

Ketoconazol er en potent hæmmer af CYP3A4: Ketoconazols hæmning af CYP3A4 kan øge patienternes eksponering for en række lægemidler, der metaboliseres via dette enzymesystem (se pkt. 4.5).

Ketoconazol er også en potent hæmmer af P-glykoprotein (P-gp): Ketoconazols hæmning af P-gp kan øge patienternes eksponering for lægemidler, der er P-gp-substrater (se pkt. 4.5).

CYP3A4-metaboliserede og/eller P-gp-substrater, der vides at forlænge QT-intervallet, kan være kontraindicerede eller ikke anbefalede afhængigt af den observerede eller forventede virkning med ketoconazol (resulterer i forøgelse af plasmakoncentrationen, AUC, C_{max} for lægemidlerne) og lægemidlernes kendte terapeutiske margin. Nogle kombinationer kan føre til forhøjet risiko for ventrikulære takarytmier, herunder torsade de pointes, en potentielt dødelig arytmie (se tabel 1 Interaktioner og anbefalinger vedrørende samtidig administration, pkt. 4.5).

Anvendelse med hepatotoksiske lægemidler

Ketoconazol bør ikke administreres sammen med andre lægemidler, der vides at have en potentielt hepatotoksisk virkning (f.eks. paracetamol), eftersom denne kombination kan medføre en øget risiko for leverskade.

Anvendelse med pasireotid

Ketoconazol bør ikke administreres sammen med pasireotid, eftersom denne kombination kan medføre QT-forlængelse hos patienter med kendt uregelmæssig hjerterytme (se pkt. 4.5).

Samtidige inflammatoriske/autoimmune sygdomme

Eksacerbation eller udvikling af inflammatoriske/autoimmune sygdomme er beskrevet efter remission af Cushings syndrom, også efter behandling med ketoconazol. Patienter med Cushings syndrom og samtidige inflammatoriske/autoimmune sygdomme skal monitoreres efter normalisering af kortisolniveauet med ketoconazol.

Alkohol

Patienter skal informeres om, at de ikke bør indtage alkohol, mens de er i behandling (se pkt. 4.5).

Advarsel vedrørende hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med lægemidler, som er kontraindiceret under behandling med ketoconazol og medfører potentielt livstruende bivirkninger:

- o CYP3A4-metaboliserede HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin og lovastatin) på grund af en øget risiko for skeletmuskulaturtoksicitet, herunder rhabdomyolyse.
- o eplerenon på grund af en øget risiko for hyperkaliæmi og hypotension.
- o stoffer, hvor plasmakoncentrationen kan øges og medføre QT-forlængelse: methadon, disopyramid, quinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 gange dagligt), ranolazin, mizolastin, halofantrin.
- o dabigatran på grund af øget blødningsrisiko.
- o triazolam, oral midazolam og alprazolam på grund af potentialet for langvarig eller dybere sedation og respirationsdepression.
- o sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin og methylergometrin (methylergonovin) på grund af en øget risiko for ergotisme og andre alvorlige vasoplastiske bivirkninger.
- o lurasidon.
- o quetiapin på grund af øget risiko for toksicitet.
- o telithromycin og clarithromycin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af øget risiko for hepatotoksicitet og forlænget QT-interval.
- o felodipin og nisoldipin på grund af øget risiko for ødem og hjerteinsufficiens.
- o colchicin hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af øget risiko for svære bivirkninger.
- o irinotecan på grund af ændring i dette lægemiddels metabolisme.
- o everolimus, sirolimus (kaldes også rapamycin) på grund af stigning i plasmakoncentrationerne af disse lægemidler.
- o vardenafil hos mænd over 75 år på grund af øget risiko for bivirkninger.
- o paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) på grund af øget risiko for bivirkninger.
- o fesoterodin og solifenacin hos patienter med nedsat nyrefunktion.
- o tolvaptan anvendes mod en specifik sygdom kaldet Schwartz-Bartters syndrom (SIADH).

Ovenstående liste over stoffer, der kan interagere med ketoconazol og medføre potentielt livstruende reaktioner, er ikke udtømmende.

Lægemidler, der påvirker absorptionen af ketoconazol

Lægemidler, der påvirker ventriklens surhedsgrad, nedsætter absorptionen af ketoconazol (se pkt. 4.4).

Virninger af andre lægemidler på ketoconazols metabolisme

Ketoconazol metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4.

Enzyminducerende lægemidler, som f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, isoniazid, nevirapin, mitotan og phenytoin, kan reducere ketoconazols biotilgængelighed i væsentlig grad. Ketoconazol bør ikke anvendes sammen med potente enzyminduktorer.

Potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. antivirale lægemidler såsom ritonavir, ritonavir-boostet darunavir og ritonavir-boostet fosamprenavir) kan øge ketoconazols biotilgængelighed, og disse lægemidler skal anvendes med forsigtighed, når de administreres sammen med ketoconazol. Patienterne skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens. Ketoconazol-dosis skal justeres i overensstemmelse dermed.

Virksomheder af ketoconazol på andre lægemidlers metabolisme

- Ketoconazol er en potent CYP3A4-hæmmer og kan hæmme metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af dette enzym. Dette kan medføre en øget og/eller forlænget virkning af disse lægemidler, herunder af deres bivirkninger.
- *In vitro*-data viser, at ketoconazol hæmmer CYP1A2 og ikke hæmmer CYP 2A6 og 2E1 i signifikant grad. Det kan ikke udelukkes, at ketoconazol hæmmer CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 og 2D6 ved klinisk relevante koncentrationer.
- Ketoconazol kan hæmme lægemiddeltransporten via P-gp, hvilket kan medføre en øget plasmakoncentration af disse lægemidler.
- Ketoconazol hæmmer BCRP (brystcancer-resistensprotein) i *in vitro*-studier. Data vedrørende hæmning tyder på, at risiko for interaktion med BCRP-substrater ikke kan udelukkes på systemisk niveau med meget høje doser ketoconazol. Ketoconazol i klinisk relevante koncentrationer kan dog være en hæmmer af BCRP på tarmniveau. Under hensyntagen til den hurtige absorption af ketoconazol bør indtagelse af BCRP-substrater udsættes til 2 timer efter indtagelse af ketoconazol.

Tabel 1 Interaktioner og anbefalinger vedrørende samtidig administration.

Interaktioner mellem ketoconazol og andre lægemidler er anført i tabellen herunder (øgning er angivet som "↑", fald som "↓" og ingen ændring som "↔"). De grader af interaktion, der er nævnt herunder, er ikke absolutte værdier og kan afhænge af den givne ketoconazoldosis. Der er rapporteret mange resultater efter en ketoconazoldosis på 200 mg, og der kan forventes en kraftigere interaktion ved en højere dosis og/eller et kortere doseringsinterval. Listen herunder med interaktioner mellem ketoconazol og andre lægemidler er ikke udtømmende.

Lægemiddel efter terapeutisk område	Forventet virkning på lægemiddelniveauer	Anbefaling ved samtidig administration
Opioidanalgetika		
Methadon	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af methadon.	Kontraindiceret pga. øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder QT-forlængelse og torsades de pointes, samt respirations- og CNS-depression (se pkt. 4.3).
Buprenorphin i.v. og sublingual	Buprenorphin: AUC: ↑ 1,5 gange C _{max} : ↑ 1,7 gange	Omhyggelig monitorering. Buprenorphin-dosis skal justeres.
Alfentanil, fentanyl	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af alfentanil og fentanyl.	Bivirkninger (respirationsdepression, sedation) bør monitoreres omhyggeligt. Det kan være nødvendigt at reducere alfentanil- og fentanyldosis.
Oxycodon	↑ i plasmakoncentrationen af oxycodon er observeret.	Omhyggelig monitorering. Oxycodondosis kan eventuelt justeres.
Antiarytmika		
Disopyramid Quinidin	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af disopyramid og quinidin.	Kontraindiceret pga. risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder QT-forlængelse (se pkt. 4.3).
Dronedaron	Gentagne doser af 200 mg ketoconazol dagligt medførte en stigning med faktor 17 i eksponeringen for dronedaron.	
Digoxin	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af digoxin.	Digoxinniveauet bør monitoreres omhyggeligt.

Lægemiddel efter terapeutisk område	Forventet virkning på lægemiddelniveauer	Anbefaling ved samtidig administration
Antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6 gange C _{max} : ↑ 2,5 gange	Kontraindiceret pga. øget blødningsrisiko (se pkt. 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6 gange C _{max} : ↑ 1,7 gange	Bør ikke anvendes pga. øget blødningsrisiko.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2 gange C _{max} : ↑ 1,6 gange	Anbefales ikke pga. øget risiko for blødning.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2 gange Cilostazols samlede farmakologiske aktivitet øges med 35 %, når det administreres sammen med ketoconazol.	Omhyggelig monitorering. En cilostazol-dosis på 50 mg 2 gange dagligt bør anvendes ved kombination med Ketoconazole HRA.
Warfarin og andre coumarinlignende lægemidler	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af warfarin.	Omhyggelig monitorering. INR (<i>International Normalised Ratio</i>) bør monitoreres.
Edoxaban	AUC: ↑ 1,8 gange C _{max} : ↑ 1,8 gange	Dosis af edoxaban skal reduceres, når det anvendes samtidigt (se produktresuméet til edoxaban).
Antiepileptika		
Carbamazepin Phenytoin	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af carbamazepin og phenytoin. Potentiel ↓ i plasmakoncentrationen af ketoconazol forventes. (CYP3A-enzyminduktion)	Bør ikke anvendes. (se også ”Virkninger af andre lægemidler på Ketoconazole HRAs metabolisme”).
Antidiabetika		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2 gange C _{max} : ↑ 1,2 gange	Omhyggelig monitorering. Justering af repagliniddosis kan være nødvendig.
Saxagliptin	Saxagliptin: AUC: ↑ 2,5 gange C _{max} : ↑ 1,6 gange Forbundet med et fald i tilsvarende værdier for den aktive metabolit.	Omhyggelig monitorering. Justering af saxagliptindosis kan være nødvendig.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7 gange	Omhyggelig monitorering. Justering af tolbutamiddosis kan være nødvendig.
Antiinfektiva		
Rifabutin Rifampin Isoniazid	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af rifabutin. Potentielt ↓ i plasmakoncentrationen af ketoconazol forventes. (CYP3A4-enzyminduktion)	Bør ikke anvendes (se også ”Virkninger af andre lægemidler på Ketoconazole HRAs metabolisme”).

Lægemiddel efter terapeutisk område	Forventet virkning på lægemiddelniveauer	Anbefaling ved samtidig administration
Telithromycin Clarithromycin	Telithromycin: AUC: ↑ 2 gange C _{max} : ↑ 1,5 gange Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af clarithromycin.	Bør ikke anvendes. Kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af risikoen for forlænget QT-interval og alvorlige leverbivirkninger (se pkt. 4.3).
Isavuconazol	AUC: ↑ 5 gange C _{max} : ↑ 1,1 gang	Anbefales ikke på grund af forhøjet risiko for bivirkninger med isavuconazol (se produktresuméet til isavuconazol SmPC).
Praziquantel	↑ i plasmakoncentrationen af praziquantel er observeret.	Omhyggelig monitorering. Justering af praziquanteldosis kan være nødvendig.
Midler mod migræne		
Sekalealkaloider, som f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af sekalealkaloider.	Kontraindiceret på grund af en øget risiko for ergotisme og andre alvorlige vasospastiske bivirkninger (se pkt. 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9 gange C _{max} : ↑ 2,7 gange	Bør ikke anvendes.
Antineoplastiske stoffer		
Irinotecan	Irinotecan: AUC: ↑ 2,1 gange	Kontraindiceret pga. en ændring af dette lægemiddels metabolisme (se pkt. 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib: AUC: ↑ 1,5 gange C _{max} : ↑ 1,5 gange Lapatinib: AUC: ↑ 3,6 gange Nilotinib: AUC: ↑ 3,0 gange Erlotinib: AUC: ↑ 1,9 gange C _{max} : ↑ 1,7 gange Dasatinib: ↑ i plasmakoncentrationen af dasatinib er observeret. Dabrafenib AUC: ↑ 1,7 gange C _{max} : ↑ 1,3 gange Cabozantinib AUC: ↑ 1,4 gange C _{max} : ↔	Bør ikke anvendes pga. risikoen for øget eksponering for disse lægemidler samt QT-forlængelse.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24 gange C _{max} : ↑ 29 gange	Anbefales ikke, da det kan øge ibrutinib-relateret toksicitet.
Crizotinib	Crizotinib AUC: ↑ 3,2 gange C _{max} : ↑ 1,4 gange	Anbefales ikke på grund af risikoen for forlænget QT-interval og alvorlige leverbivirkninger. Monitorering af QT-forlængelse, hvis anvendt på samme tid.

Lægemiddel efter terapeutisk område	Forventet virkning på lægemiddelniveauer	Anbefaling ved samtidig administration
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4 gange Imatinib: AUC: ↑ 1,4 gange C _{max} : ↑ 1,3 gange ↑ i plasmakoncentrationen af docetaxel er observeret. Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af busulfan. Cabazitaxel AUC: ↑ 1,3 gange	Omhyggelig monitorering. Dosisjustering af det enkelte lægemiddel kan være nødvendig.
Paclitaxel	Paclitaxel: Der blev ikke påvist nogen ændring i plasmakoncentrationen med paclitaxel-koncentrat. Der blev ikke udført studier med albuminbundne nanopartikler.	Omhyggelig monitorering. Justering af paclitaxeldosis kan være nødvendig.
Vincristin, vinblastin (vinkaalkaloider)	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af vinkaalkaloid.	Omhyggelig monitorering, da det kan forårsage tidligere forekomst af og/eller øget sværhedsgrad af bivirkninger.
Antipsykotika, anxiolytika og hypnotika		
Triazolam Alprazolam Midazolam oral	AUC: ↑ er observeret. C _{max} : ↑ er observeret.	Kontraindiceret pga. risiko for potentielt langvarig eller dybere sedation og respirationsdepression (se pkt. 4.3).
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9-gange C _{max} : ↑ 6-gange	Kontraindiceret på grund af øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.3).
Pimozid	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af pimozid.	Kontraindiceret pga. risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder QT-forlængelse (se pkt. 4.3).
Sertindol	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af sertindol.	Kontraindiceret pga. risiko for QT-forlængelse (se pkt. 4.3).
Quetiapin	Quetiapin: AUC: ↑ 6,2 gange C _{max} : ↑ 3,4 gange	Kontraindiceret, da quetiapin-relateret toksicitet kan øges (se pkt. 4.3).
Haloperidol	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af haloperidol.	Bør ikke anvendes pga. øget risiko for QT-forlængelse og ekstrapyramidale symptomer. Det kan være nødvendigt at reducere haloperidol-dosis.
Reboxetin	Reboxetin: AUC: ↑ 1,5 gange af begge enantiomerer	Bør ikke anvendes pga. reboxetins smalle terapeutiske margin.
Midazolam i.v.	Midazolam: AUC: ↑ 1,6 gange	Omhyggelig monitorering. Dosisjustering af midazolam i.v. kan være nødvendig.
Buspiron	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af buspiron.	Omhyggelig monitorering. Justering af buspiron dosis kan være nødvendig.

Lægemiddel efter terapeutisk område	Forventet virkning på lægemiddelniveauer	Anbefaling ved samtidig administration
Aripiprazol	Aripiprazol: AUC: ↑ 1,6 gange C _{max} : ↑ 1,4 gange	Omhyggelig monitorering. Aripiprazol-dosis bør reduceres til ca. halvdelen af den oprindeligt ordinerede dosis.
Risperidon	Potentiel ↑ i AUC af risperidon:	Omhyggelig monitorering. Justering af risperidondosis kan være nødvendig.
Antivirale præparater		
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 gange dagligt)	Saquinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketoconazol: AUC: ↑ 2,7 gange C _{max} : ↑ 1,5 gange (ritonavirinduceret CYP3A4-hæmning)	Kontraindiceret pga. risiko for QT-forlængelse (se pkt. 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2 gange C _{max} : ↑ 1,7 gange Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3 gange C _{max} : ↔ Ketoconazole: AUC: ↑ 2,1 gange C _{max} : ↑ 1,1 gange t _{1/2} : ↑ 4 gange	Kontraindiceret på grund af den øgede risiko for bivirkninger (se pkt. 4.3).
Nevirapin	Ketoconazol: AUC: ↓ 0,28 gange C _{max} : ↓ 0,56 gange Nevirapin: plasmaniveau: ↑ 1,15-1,28 gange sammenlignet med historiske kontroller. (CYP3A-enzyminduktion)	Bør ikke anvendes.
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5 gange C _{max} : ↑ 3,4 gange	Omhyggelig monitorering. Maraviroc-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange dagligt.
Indinavir	Indinavir (600 mg 3 gange dagligt): AUC= 0,8 gange C _{min} : ↑ 1,3 gange (i forhold til indinavir 800 mg 3 gange dagligt alene).	Omhyggelig monitorering. Reduktion af indinavirdosis til 600 mg hver 8. time bør overvejes.
Ritonavir	Ketoconazol: AUC: ↑ 3,4 gange C _{max} : ↑ 1,6 gange (CYP3A-enzymhæmning)	Nedsættelse af ketoconazoldosis bør overvejes, når det administreres sammen med ritonavir, doseret enten som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forstærker (se også "Virkninger af andre lægemidler på Ketoconazole HRAs metabolisme").
Betablokkere		
Nadolol	↑ i plasmakoncentrationen af nadolol er observeret.	Omhyggelig monitorering. Justering af nadololdosis kan være nødvendig.

Lægemiddel efter terapeutisk område	Forventet virkning på lægemiddelniveauer	Anbefaling ved samtidig administration
Calciumantagonister		
Felodipin Nisoldipin	AUC: ↑ er observeret. C _{max} : ↑ er observeret.	Kontraindiceret pga. øget risiko for ødem og hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3).
Andre dihydroxyridiner Verapamil	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af disse lægemidler.	Omhyggelig monitorering. Dosisjustering af dihydroxyridiner og verapamil kan være nødvendig.
Diverse kardiiovaskulære lægemidler		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0-3,9 gange	Kontraindiceret pga. risiko for alvorlige kardiiovaskulære bivirkninger, herunder QT-forlængelse (se pkt. 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2 gange C _{max} : ↑ 2 gange	Bør ikke anvendes pga. risiko for hepatotoksicitet (se pkt. 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8 gange	Omhyggelig monitorering. Justering af aliskirendosis kan være nødvendig.
Diuretika		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5 gange	Kontraindiceret på grund af øget risiko for hyperkaliæmi og hypotension (se pkt. 4.3).
Gastrointestinale lægemidler		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5 gange	Omhyggelig monitorering. Justering af aprepitantdosis kan være nødvendig.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0 gange C _{max} : ↑ 3,0 gange	Bør ikke anvendes pga. øget risiko for QT-forlængelse.
<u>Naloxegol</u>	<u>Naloxegol</u> AUC ↑ 12,9 gange C _{max} ↑ 9,6 gange	Anbefales ikke
Immunsuppressiva		
Everolimus Sirolimus (rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3 gange C _{max} : ↑ 4,1 gange Sirolimus (rapamycin): AUC: ↑ 10,9 gange C _{max} : ↑ 4,4 gange	Kontraindiceret pga. stærkt øgede koncentrationer af disse lægemidler (se pkt. 4.3).
Temsirolimus Tacrolimus Ciclosporin Budesonid Ciclesonid	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ciclesonid-aktiv metabolit: AUC: ↑ 3,5 gange Øvrige lægemidler: ↑ i plasmakoncentrationen af disse lægemidler er observeret.	Bør ikke anvendes, medmindre det er påkrævet. Omhyggelig monitorering og dosisjustering af disse lægemidler kan være nødvendig.
Dexamethason Fluticason Methylprednisolon	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af disse lægemidler.	Omhyggelig monitorering. Dosisjustering af disse lægemidler kan være nødvendig.

Lægemiddel efter terapeutisk område	Forventet virkning på lægemiddelniveauer	Anbefaling ved samtidig administration
Statiner		
Lovastatin Simvastatin Atorvastatin*	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af disse lægemidler.	Kontraindiceret pga. øget risiko for skeletmuskulaturtoksicitet, herunder rabdomyolyse (se pkt. 4.3).
Respiratoriske lægemidler		
Salmeterol	Salmeterol: AUC: ↑ 15 gange C _{max} : ↑ 1,4 gange	Bør ikke anvendes pga. øget risiko for QT-forlængelse.
Urologiske lægemidler		
Fesoterodin Tolterodin Solifenacin	Fesoterodin-aktiv metabolit: AUC: ↑ 2,3 gange C _{max} : ↑ 2,0 gange Solifenacin: AUC: ↑ 3,0 gange ↑ i plasmakoncentrationen af tolterodin er observeret.	Bør ikke anvendes pga. øget risiko for QT-forlængelse. Fesoterodin og solifenacin er kontraindicerede hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).
Fosfodiesterase-5-(PDE-5)-hæmmere		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 gange C _{max} : ↑ 1,2 gange Vardenafil: AUC: ↑ 10 gange C _{max} : ↑ 4 gange Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af sildenafil.	Bør ikke anvendes på grund af øget risiko for bivirkninger. Vardenafil er kontraindiceret hos mænd over 75 år (se pkt. 4.3).
Andre		
Tolvaptan	↑ i plasmakoncentrationen af tolvaptan er observeret.	Kontraindiceret pga. øget plasmakoncentration (se pkt. 4.3).
Mizolastin Halofantrin	Potentiel ↑ i plasmakoncentrationen af disse lægemidler.	Kontraindiceret pga. risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, herunder QT-forlængelse (se pkt. 4.3).
Colchicin	↑ i plasmakoncentrationen af colchicin er observeret.	Bør ikke anvendes pga. potentielt øget colchicin-relateret toksicitet. Kontraindiceret hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: ↑ 2 gange C _{max} : ↑ 2 gange	Omhyggelig monitorering. Justering af cinacalcetdosis kan være nødvendig.
Ebastin	↑ i plasmakoncentrationen af ebastin er observeret.	Bør ikke anvendes pga. øget risiko for QT-forlængelse.

* Rosuvastatin er ikke et CYP3A4-substrat. ketoconazol gav ingen ændring i rosuvastatins farmakokinetik, og det er derfor usandsynligt, at samtidig administration af ketoconazol og rosuvastatin øger risikoen for rosuvastatin-toksicitet. Andre statiner, der ikke er CYP3A4-substrater (pravastatin og fluvastatin), kan administreres sammen med ketoconazol.

Andre interaktioner

Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af en disulfiram-lignende reaktion, når ketoconazol blev administreret sammen med alkohol. Reaktionen var kendetegnet ved ansigtsrødme, udslæt, perifert ødem, kvalme og hovedpine. Alle symptomer forsvandt helt i løbet af nogle få timer.

Ketoconazol bør ikke anvendes sammen med pasireotid, eftersom denne kombination kan medføre QT-forlængelse hos patienter med kendt uregelmæssig hjerterytme.

Der er ingen evidens for, at der skulle være nogen interaktion mellem ketoconazol og andre steroidgenese-hæmmere (dvs. metyrapon).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ketoconazol til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Non-kliniske data viser, at ketoconazol passerer placenta og er teratogent. Ketoconazol er kontraindiceret under graviditet og bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3).

Amning

Eftersom ketoconazol udskilles i mælk, må mødre, som er i behandling Ketoconazole HRA, ikke amme (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier har påvist virkninger på reproduktionsparametre hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ketoconazol påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør advares om risikoen for svimmelhed og dødsighed (se pkt. 4.8) og bør frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis nogen af disse symptomer forekommer.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er binyrebarkinsufficiens, kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, pruritus, udslæt og forhøjede leverenzzymer.

Den alvorligste bivirkning er hepatotoksicitet, primært som akut hepatocellulær toksicitet, men kolestatisk skade eller et blandet toksicitetsmønster er også set. ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubin og alkalisk fosfatase skal monitoreres med hyppige intervaller under behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tabel over bivirkninger

Ketoconazols sikkerhed er vurderet ud fra den tilgængelige litteratur og ud fra anvendelse af ketoconazol til behandling af svampeinfektioner.

Bivirkningerne anført herunder i tabel 2 er klassificeret efter systemorganklasse. Hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Forekomsten af bivirkninger og markante unormale laboratorieværdier, der er rapporteret i litteraturen, hos voksne og unge patienter.

Organsystemklasse	Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem</i>	Ikke almindelig	Trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	Ikke almindelig	Allergiske tilstande, herunder anafylaktisk shock, anafylaktoid reaktion, anafylaktisk reaktion og angioødem
<i>Det endokrine system</i>	Almindelig	Binyrebarkinsufficiens
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Ikke kendt	Alkoholintolerans, appetitløshed, øget appetit
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	Ikke kendt	Søvnløshed, nervøsitet
<i>Nervesystemet</i>	Ikke almindelig Ikke kendt	Hovedpine, svimmelhed, døsigthed Øget intrakranielt tryk (papilødem, udbulende fontanelle), paræstesi
<i>Øjne</i>	Ikke kendt	Fotofobi
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Ikke kendt	Næseblod
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Almindelig Ikke kendt	Kvalme, abdominalsmerter, opkastning, diarré Dyspepsi, flatulens, misfarvning af tungen, mundtørhed, dysgeusi
<i>Lever og galdeveje</i>	Meget almindelig Sjælden	Abnorme leverfunktionsprøver Alvorlig hepatotoksicitet herunder gulsot, hepatitis, hepatisk nekrose, hepatisk cirrose Leversvigt, herunder tilfælde, der kræver transplantation eller er dødelige
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Pruritus, udslæt Urticaria, alopeci Fotosensibilitet, erythema multiforme, dermatit, erytem, xeroderma
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Ikke kendt	Myalgi, artralgi
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	Ikke kendt	Menstruationsforstyrrelser, azoospermi, erektil dysfunktion, gynækomasti
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Ikke almindelig Meget sjælden Ikke kendt	Asteni Pyreksi Perifert ødem, utilpashed, hede­stigninger
<i>Undersøgelser</i>	Meget almindelig Ikke almindelig Ikke kendt	Forhøjede leverenzzymer Nedsat trombocyt­tal Forbigående fald i testosteronkoncentrationen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hepatotoksicitet

Alvorlig hepatotoksicitet forårsaget af ketoconazolbehandling er sjælden (1/15.000). Der er primært observeret akut hepatocellulær skade, kolestatisk skade eller et blandet toksicitetsmønster. Der er rapporteret dødelige tilfælde, især når behandlingen fortsættes trods forhøjede leverenzymværdier. Forhøjede leverenzymværdier ($\leq 5N$ og $> 5N$) blev observeret hos henholdsvis $\sim 13,5\%$ og $\sim 2,5\%$ af patienterne og forekom hovedsageligt inden for de første 6 behandlingsmåneder. Leverenzymværdierne blev normaliseret inden for 2-12 uger efter dosisreduktion eller seponering af ketoconazol. Hepatotoksicitet synes ikke at være dosisafhængig. Der skal tages højde for alle potentielle faktorer associeret med hepatotoksicitet og for unormale leverenzymværdier, der opdages før initiering af ketoconazol, før ketoconazol-behandling overvejes. Ketoconazol bør ikke anvendes, når leverenzymmer er højere end 2 gange den øvre normalgrænse eller i kombination med andre hepatotoksiske lægemidler. Leverenzymmer bør monitoreres én gang ugentligt i den første behandlingsmåned og derefter hver måned i 6 måneder. Hvis der påvises forhøjede leverenzymmer, der er mindre end 3 gange den øvre normalgrænse, bør leverfunktionen monitoreres tættere, og den daglige dosis bør nedsættes med mindst 200 mg. Ved stigning i leverenzymmer til mere end 3 gange den øvre normalgrænse, skal ketoconazol straks seponeres, og behandling må ikke genoptages på grund af risiko for svær hepatotoksicitet.

Binyrebarkinsufficiens

Binyrebarkinsufficiens kan forekomme hos patienter, som får ketoconazol uden kortikosteroidsubstitution (kun blokeringsregime), eller hvis substitutionsbehandlingen med glukokortikoid er utilstrækkelig (hos patienter, som behandles med et blokerings- og substitutionsregime). Patienterne skal monitoreres og informeres om de tegn og symptomer, der er associeret med hypokortisolisme (f.eks. svaghed, træthed, anoreksi, kvalme, opkastning, hypotension, hyperkaliæmi, hyponatriæmi eller hypoglykæmi). Binyrebarkinsufficiens kan påvises ved periodisk klinisk vurdering og monitorering af kortisolniveauet i plasma/serum eller sput. Ved binyrebarkinsufficiens bør Ketoconazole HRA-behandling seponeres midlertidig eller dosis reduceres, og substitutionsbehandling med kortikosteroid bør tilføjes, hvis det er nødvendigt.

Pædiatrisk population

Hepatotoksicitet kan forekomme hyppigere hos unge end hos voksne. I litteraturen udviklede 2 ud af 24 pædiatriske patienter, som blev behandlet med ketoconazol, svær hepatotoksicitet. En 14-årig pige, som blev behandlet for Cushings sygdom med ketoconazol 200 mg 2 gange dagligt, kom en måned senere med gulsot, feber, anoreksi, kvalme og opkastning. Ketoconazol blev seponeret, men hun fik det hurtigt værre og døde. En 17-årig pige blev behandlet med ketoconazol 1.200 mg/dag for et binyrekarinom med levermetastaser og havde ændrede leverfunktionsprøver efter 22 dage. Efter seponering af ketoconazol vendte leverenzymmerne tilbage til normale niveauer inden for 3 uger (pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt antidot mod ketoconazol. Den maksimale dosis, der er blevet anvendt til behandling af Cushings syndrom, er 1.600 mg/dag.

I tilfælde af utilsigtet overdosering består behandlingen af understøttende forholdsregler. Ventrikelskyllning kan udføres inden for den første time efter indtagelse. Aktivt kul kan gives, hvis det anses for hensigtsmæssigt.

Ved tegn på binyrebarkinsufficiens bør der straks administreres 100 mg hydrocortison sammen med infusion af natriumchlorid og glucose ud over de generelle forholdsregler for at eliminere lægemidlet og reducere absorptionen af det. Tæt overvågning vil være nødvendig: Blodtryk samt væske- og elektrolytbalance skal monitoreres i et par dage.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: CORTICOSTEROIDER TIL SYSTEMISK BRUG, Anticorticosteroider.
ATC-kode: H02CA03.

Virkningsmekanisme

Ketoconazol er en steroidgenese-hæmmer. Ketoconazol er et imidazolderivat og en potent hæmmer af kortisolsyntesen på grund af dets evne til at hæmme flere CYP-enzymmer i binyrerne. Ketoconazol hæmmer primært 17 α -hydroxylases aktivitet, men hæmmer også 11-hydroxyleringstrinene og ved højere doser kolesterol-sidekædens spaltningens enzym. Derfor er ketoconazol en kortisol- og aldosteronsyntesehæmmer. Ketoconazol er også en potent androgensyntesehæmmer, idet det hæmmer aktiviteten af C17-20-lyase i både binyrerne og i Leydig's celler.

Bortset fra den binyreblokerende virkning kan ketoconazol også direkte påvirke kortikotrope tumorceller hos patienter med Cushings sygdom.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ketoconazols virkning og sikkerhed i behandlingen af Cushings syndrom, uanset årsag, er beskrevet i flere publicerede retrospektive studier, journalgennemgange og journaler. Kontrol af kortisolniveau, enten i serum/plasma eller urin, blev anvendt til at vurdere behandlingens effekt samt til at vurdere de kliniske symptomer på Cushings syndrom. Over 800 patienter har fået ketoconazol med forskellige behandlingsvarigheder og behandlingsmetoder. Cirka 200 patienter blev behandlet i mere end 6 måneder, og nogle i flere år.

Niveauet af frit kortisol i urinen blev normaliseret hos ca. 50 % af de patienter, som fik ketoconazol. Responsraterne lå på mellem 43-80 % afhængigt af studierne og responskriterierne. Cirka 75 % af patienterne opnåede et fald på mere end 50 % i niveauet af frit kortisol i urinen, når de blev behandlet med ketoconazol, sammenlignet med niveauet før behandling.

Kombinationsbehandling

Ketoconazol er blevet anvendt både som eneste medicinske behandling og i kombination med andre lægemidler, fortrinsvis med metyrapon, til patienter med mere alvorlig sygdom, til patienter, som ikke responderede fuldstændigt på et enkelt aktivstof, og til patienter, hvor dosisreduktion af mindst et af lægemidlerne var nødvendig for at forbedre toleransen. Ketoconazol er også blevet anvendt sammen med andre behandlinger, herunder operation og strålebehandling af hypofysen. Generelt er ketoconazol vist at være et effektivt lægemiddel til normalisering af kortisolniveauet i forbindelse med Cushings syndrom uanset årsag, og hvis behandling med ketoconazol tåles, kan den opretholdes i en langvarig periode.

Undvigelsesfænomen

Hos cirka 10-15 % af de patienter, som behandles med ketoconazol, observeres et "undvigelsesfænomen", der forstærker behovet for langvarig klinisk og biokemisk opfølgning af disse patienter. Hvis et sådant fænomen forekommer, kan yderligere dosisøgning være nødvendig for at opretholde et kortisolniveau i normalområdet.

Anvendelse til Cushings sygdom

Data fra 535 patienter med Cushings sygdom, som blev behandlet med ketoconazol, samt 13 individuelle journaler er tilgængelige i litteraturen. I et retrospektivt studie, der blev gennemført på flere franske centre, blev 200 patienter med Cushings sygdom fulgt i årene 1995-2012. Ved det sidste besøg blev 78 patienter (49,3 %) kontrolleret, 37 patienter (23,4 %) havde delvis kontrol med mindst 50 % fald i frit kortisol i urinen (uden normalisering), og 43 patienter (27,2 %) havde uændret niveau af frit kortisol i urinen. Ved den sidste opfølgning var de kliniske tegn forbedret hos 74/134 patienter (55,2 %), hypertension hos 36/90 patienter (40 %), hypokaliæmi hos 10/26 patienter (38,4 %) og diabetes mellitus hos 23/39 patienter (59 %).

Anvendelse til ektopisk adrenokortikotrop hormon (ACTH)-syndrom

Data fra 91 patienter med ektopisk ACTH-syndrom, som blev behandlet med ketoconazol, blev gennemgået sammen med 18 individuelle journaler. I et canadisk studie havde 10 af de 12 vurderbare patienter (ud af 15) reduceret niveau af frit kortisol i urinen, men kun 5 opnåede fuldstændig resolution på ketoconazoldoser på 400-1.200 mg/dag. Klinisk forbedring af hypokaliæmi, metabolisk alkalose, diabetes mellitus og hypertension forekom også, selvom der ikke var fuldstændig hormonel respons.

Anvendelse til ACTH-uafhængigt Cushings syndrom

Data fra 17 patienter med tumorer i binyrerne og fra 2 patienter med primær nodulær adrenokortikal hyperplasi (NAH), som blev behandlet med ketoconazol, er tilgængelige i litteraturen sammen med 17 individuelle journaler fra patienter med benigne eller maligne tumorer eller NAH og 2 pædiatriske tilfælde af McCune Albright-syndrom. Forbedring af de kliniske symptomer blev bemærket hos de fleste patienter efter initiering af behandling. Hos patienter med adrenokortikalt karcinom var forbedringen af hyperkortisolisme på ketoconazol dog begrænset i nogle tilfælde.

Pædiatrisk population

Data fra 24 pædiatriske patienter med endogent Cushings syndrom, som blev behandlet med ketoconazol, er tilgængelige i litteraturen. 16 af patienterne var over 12 år, og 8 var under 12 år. Behandling med ketoconazol til pædiatriske patienter muliggjorde normalisering af niveauet af frit kortisol i urinen og kliniske forbedringer, herunder genvinding af vækstrate og gonadefunktion, normalisering af blodtryk, kendetegn på Cushings syndrom og vægttab i de fleste tilfælde. De doser, der blev anvendt til unge over 12 år, var de samme som de doser, der blev anvendt til voksne patienter med endogent Cushings syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ketoconazol er en svag dibasisk aktiv substans og kræver aciditet for at blive opløst og absorberet. Gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer på ca. 3,5 µg/ml nås i løbet af 1-2 timer efter oral administration af en enkelt 200 mg dosis i forbindelse med et måltid. C_{max} og AUC øges mere end proportionalt med dosis. Ved *steady state* blev der rapporteret gennemsnitlige maksimale koncentrationer på 1,7-15,6 µg/ml ved totale daglige doser på 200-1.200 mg.

Fordeling

In vitro er plasmaproteinbindingen ca. 99 %, fortrinsvis til albuminfraktionen. Ketoconazol fordeles i de fleste væv, men kun en ubetydelig del af ketoconazol når cerebrospinalvæsken.

Biotransformation

Ketoconazol metaboliseres i stor udstrækning til et stort antal inaktive metabolitter. *In vitro*-studier har vist, at CYP3A4 er det vigtigste enzym i ketoconazols metabolisme. De vigtigste påviste metaboliseringsveje er oxidation og nedbrydning af imidazol- og piperazinringene, oxidativ O-dealkylering og aromatisk hydroxylering. Ketoconazol er en potent hæmmer af CYP3A4 og P-gp. Det er ikke vist, at ketoconazol inducerer sin egen metabolisme.

Elimination

Plasmaeliminationen er bifasisk med en halveringstid på 2 timer i de første 10 timer og 8 timer derefter. Ketoconazols halveringstid øges i takt med dosis og behandlingsvarighed. Ved doser på >400 mg/dag er der rapporteret halveringstider på 3-10 timer. Ca. 13 % af dosis udskilles i urinen, hvoraf 2-4 % er uomdannet lægemiddel. Den vigtigste udskillelsesvej er via galden til tarmkanalen.

Særlig population

Pædiatrisk population

Ud fra begrænsede data er ketoconazols farmakokinetiske parametre (AUC, C_{\max} og halveringstid) ved doser på 5-10 mg/kg/dag, omtrent svarende til daglige doser på 200-800 mg, de samme i den pædiatriske og voksne population.

Nedsat nyrefunktion

Ketoconazols farmakokinetik var ikke væsentligt forskellig hos patienter med nyresvigt i forhold til raske forsøgspersoner.

Ældre patienter

Der er ikke udført nogen formel vurdering af alders virkning på ketoconazols farmakokinetik. Der er ingen data, der tyder på, at en specifik dosisjustering er nødvendig hos denne population.

In vitro-data tyder på, at ketoconazol er en kraftig hæmmer af OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 og OCT2 og i mindre grad af OAT1 og BSEP. Hæmning af disse forskellige transportører ved klinisk relevante koncentrationer af ketoconazol kan ikke udelukkes.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ketoconazols toksikologiske profil er fastlagt på grundlag af langvarige studier med rotter og hunde.

Knogleskørhed og brækkede ben blev rapporteret hos rotter, men blev ikke observeret hos andre arter.

Der blev observeret virkninger på binyrer og kønskirtler hos rotter og hunde i overensstemmelse med ketoconazols farmakologiske virkning.

Forhøjede leverenzymmer og histologiske ændringer i leveren bestående af dosisrelateret lipofuscinakkumulering i hepatocytter blev rapporteret hos rotter og hunde efter gentagen administration af ketoconazol.

Elektrofysiologiske studier har vist, at ketoconazol hæmmer den hurtigt aktiverende komponent i hjertets forsinkede korregerende kaliumstrøm, forlænger varigheden af aktionspotentialet og kan forlænge QT-intervallet. Der blev dog ikke registreret EKG-ændringer hos hunde ved daglige doser på op til 40 mg/kg i 12 måneder.

Ketoconazol var ikke genotoksisk *in vitro* og *in vivo*. Det genotoksiske potentiale blev dog ikke fastlagt på behørig vis for det foreslåede dosisregime til behandling af endogent Cushings syndrom. Ketoconazol er ikke karcinogent.

I reproduktionsstudier forringede ketoconazol fertiliteten hos hanner og hunner. Doser på 25 mg/kg og højere hos hanrotter og -hunde gav sædabnormiteter og nedsatte fertiliteten hos rotter. Ved doser på op til 40 mg/kg påvirkede ketoconazol ikke fertiliteten hos hunrotter, mens doser på 75 mg/kg og højere reducerede drægtighedsraten og antallet af implantationssteder. Doser på 80 og 160 mg/kg hæmmede ægløsningen hos ikke færdigudviklede rotter. Ved doser på 40 mg/kg/dag og derover giver ketoconazol evidens for embryotoksicitet og teratogenicitet hos rotter og kaniner. De observerede teratogene virkninger var fortrinsvis skeletanomali, herunder ganespalte, brakydaktyli, ektrodaktyli og syndaktyli. Behandling af unge rotter i 30 dage fra en alder på 21 dage forsinkede pubertetsstarten. Virkninger på human reproduktion kan ikke udelukkes.

Studier med drægtige rotter og med marsvin med ^3H -ketoconazol viser, at ketoconazol passerer placenta.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Majsstivelse

Lactosemonohydrat

Povidon
Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloidt silica
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/Alu-bliester med 10 tabletter
Pakningsstørrelser med 60 tabletter (6 blistre med 10 tabletter).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/965/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 november 2014
Dato for seneste fornyelse: <DD måned ÅÅÅÅ>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): Observationsregister i flere lande til indsamling af kliniske oplysninger om patienter med Cushings syndrom, som var eksponeret for ketoconazol (fortrinsvis via det eksisterende europæiske register for Cushings syndrom (ERCUSYN), hvor det er muligt) for at vurdere mønstre for anvendelse af lægemidlet og dokumentere ketoconazols sikkerhed (f.eks. hepatotoksicitet, QT-forlængelse) og effekt	Årlig frem- sendelse

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter
ketoconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg ketoconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/965/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ketoconazole HRA

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter
ketoconazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

HRA Pharma Rare Diseases

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter

ketoconazol

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ketoconazole HRA
3. Sådan skal du tage Ketoconazole HRA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ketoconazole HRA er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof ketoconazol, med en anticorticosteroid aktivitet. Det anvendes til at behandle endogent Cushings syndrom (når kroppen producerer for meget kortisol) hos voksne og unge over 12 år.

Cushings syndrom skyldes overproduktion af et hormon, der hedder kortisol og produceres i binyrerne. Ketoconazole HRA kan blokere aktiviteten af de enzymer, der har ansvaret for dannelse (syntese) af kortisol. Ketoconazole HRA kan derfor reducere kroppens overproduktion af kortisol og dermed forbedre symptomerne på Cushings syndrom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ketoconazole HRA

Tag ikke Ketoconazole HRA

- hvis du er allergisk for ketoconazol og/eller over for imidazol-svampemidler eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ketoconazol HRA (angivet i punkt 6).
- hvis du har problemer med leveren
- hvis du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du har eller har haft uregelmæssig hjerterytme
- hvis du tager et eller flere af de følgende lægemidler:
 - visse lægemidler til sænkning af blodets kolesterol: simvastatin, atorvastatin, lovastatin
 - visse typer hjertemedicin: epleronon, dronedaron, disopyramid, felodipin, nisoldipin, ranolazin
 - visse lægemidler, der anvendes til behandling af malaria: quinidin, halofantrin

- visse lægemidler, der anvendes til svære psykiske lidelser og svær depression: pimozid, sertindol, lurasidon, quetiapin
- visse lægemidler, der anvendes til allergi: mizolastin
- dabigatran, der anvendes til at forebygge blodpropper
- visse lægemidler, der anvendes som hjælp til at falde i søvn og til at dulme angst: triazolam, alprazolam, midazolam (taget gennem munden)
- visse lægemidler, der anvendes mod migræneanfald: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin og methylergometrin
- visse lægemidler, der anvendes mod kræft: irinotecan, everolimus
- sirolimus, der anvendes til at forhindre kroppen i at afstøde en transplanteret nyre
- tolvaptan, der anvendes til en speciel sygdom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH)
- vardenafil hos mænd over 75 år – lægemiddel til behandling af rejsningsbesvær hos voksne mænd
- visse lægemidler mod HIV: saquinavir/ritonavir, saquinavir
- visse lægemidler mod langvarig (kronisk) hepatitis C (smitsom leverbetændelse, som skyldes hepatitis C-virus): Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)
- methadon: lægemiddel til behandling af stofafhængighed
- Hos patienter med nyresygdomme:
 - colchicin, der anvendes til behandling af podagra
 - fesoterodin og solifenacin, der anvendes til behandling af symptomerne på en overaktiv blære
 - telithromycin og clarithromycin, der anvendes til behandling af infektioner

Tag ikke Ketoconazole HRA, hvis noget af ovennævnte gælder for dig. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ketoconazole HRA, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ketoconazole HRA.

Leversygdom

Tal med din læge, hvis du har eller har haft en leversygdom. Du skal vide, at du regelmæssigt vil få taget prøver for at undersøge din leverfunktion på grund af risiko for svær leverskade: før behandlingen starter; én gang om ugen i den første måned, efter at du er begyndt med Ketoconazole HRA og derefter hver måned i 6 måneder. Derefter vil din leverfunktion blive kontrolleret igen, hvis din læge øger din daglige dosis ketoconazol. **Du skal stoppe behandlingen og straks kontakte lægen, hvis du bliver utilpas eller oplever symptomer såsom appetitløshed, kvalme, opkastning, træthed, gulsot, mavesmerter eller mørk urin.**

Særligt dosisregime

Hvis du tager glukokortikoid som substitutionsbehandling sammen med Ketoconazole HRA, vil din læge fortælle dig, hvordan du tilpasser din glukokortikoid-dosis, hvis du er under stress, skal opereres eller får en infektion. Derudover skal du have udleveret et patientkort og et nødglukokortikoidsæt.

Binyrefunktion

Din binyrefunktion overvåges med jævne mellemrum. Dette er standard i forbindelse med opfølgning af behandlingen af Cushings syndrom, og fordi nedsat binyrefunktion kan forekomme under behandlingen. Du skal straks kontakte lægen, hvis du får symptomer såsom svaghed, træthed, appetitløshed, kvalme, opkastning eller lavt blodtryk.

Hjertesygdom

Ketoconazole HRA kan ændre den måde, dit hjerte arbejder på – dette kan være alvorligt. **Kontakt straks lægen, hvis du får hjertebanken eller uregelmæssig hjerterytme (puls) under behandlingen.**

Samtidige betændelses-/autoimmune sygdomme

Fortæl det til lægen, hvis du har en autoimmun sygdom. Du vil blive nøje overvåget.

Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til børn under 12 år, da der mangler data hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Ketoconazole HRA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. **Der er nogle lægemidler, som du ikke må tage sammen med Ketoconazole HRA (se punkt 2).** Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide, hvis du tager Ketoconazole HRA sammen med andre lægemidler.

Lægemidler, der kan interagere med Ketoconazole HRA, er bl.a.:

- pasireotid, et andet lægemiddel, der anvendes til at behandle en undergruppe af Cushing's syndrom, fordi det kan føre til alvorlige bivirkninger hos patienter, som lider af hjerteproblemer
- lægemidler, der tages gennem munden og forhindrer, at der dannes blodpropper: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol samt warfarin og andre coumarin-lignende lægemidler
- lægemidler mod HIV såsom maraviroc, indinavir, nevirapin, ritonavir
- visse lægemidler mod kræft såsom vinka-alkaloider (vincristin, vinblastin), busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paclitaxel, cabozantinib, dabrafenib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- andre lægemidler til behandling af infektioner: rifabutin, telithromycin, rifampicin, isoniazid, clarithromycin, isavuconazol
- visse antidiabetika (midler mod sukkersyge): repaglinid, saxagliptin, tolbutamid
- visse lægemidler, der anvendes til psykiske lidelser: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboxetin, risperidon
- visse typer hjertemedicin: verapamil, digoxin, nadolol, aliskiren
- visse krampestillende lægemidler: carbamazepin, phenytoin
- visse glukokortikoider såsom budesonid, fluticason, dexamethason, methylprednisolon, ciclesonid
- visse stærke smertestillende lægemidler (narkotika) såsom alfentanil, fentanil, buprenorfin (injektion og under tungen), oxycodon
- visse lægemidler, der anvendes mod kvalme og opkastning: domperidon, aprepitant
- naloxegol (middel til behandling af forstoppelse, som specifikt skyldes stærk smertestillende medicin)
- solifenacin, fesoterodin hos patienter med nedsat nyrefunktion
- øvrige: sildenafil, tolterodin, mitotan, praziquantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (som injektion), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinacalcet, tacrolimus, ebastin, ciclosporin, colchicin

Du må ikke tage syreneutraliserende lægemidler (f.eks. aluminiumhydroxid) eller andre lægemidler mod for meget mavesyre før tidligst 2 timer efter, du har taget Ketoconazole HRA (se punktet Advarsler og forsigtighedsregler).

Brug af Ketoconazole HRA sammen med alkohol

Du må ikke drikke alkohol, mens du er i behandling med ketoconazol.

Graviditet, amning and frugtbarhed

Dette lægemiddel må ikke anvendes under graviditet. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke amme dit barn, hvis du tager Ketoconazole HRA.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Svimmelhed eller søvnighed er rapporteret under behandling med Ketoconazole HRA. Du må ikke køre bil eller arbejde med maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Ketoconazole HRA indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Ketoconazole HRA

Start og opfølgning af behandling skal overvåges af en speciallæge i endokrinologi (hormon- og kirtelsygdomme).

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen tester dit blod, før du starter på behandlingen og med jævne mellemrum under behandlingen for at opdage eventuelle unormale forhold samt måle kortisolniveauet. Dosis vil blive tilpasset din tilstand for at genoprette et normalt kortisolniveau.

Den anbefalede startdosis er normalt 600 mg dagligt taget gennem munden (3 tabletter om dagen fordelt på 3 tidspunkter). En daglig dosis fra 400 mg dagligt (2 tabletter) til 1.200 mg dagligt (6 tabletter) taget gennem munden fordelt på 2-3 doser kan være nødvendig for at genoprette et normal kortisolniveau.

Hvis du har taget for meget Ketoconazole HRA

Hvis du har taget mere end den foreskrevne dosis Ketoconazole HRA, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage Ketoconazole HRA

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage denne dosis hurtigst muligt. Derefter fortsætter du som foreskrevet. Du må ikke selv ændre den foreskrevne dosis.

Hvis du holder op med at tage Ketoconazole HRA

Hvis du afbryder din behandling med Ketoconazole HRA, kan dit kortisolniveau stige igen og dine symptomer vende tilbage. Derfor må du ikke holde op med at tage Ketoconazole HRA, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Der kan i sjældne tilfælde opstå leverproblemer (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).

Du skal holde op med at tage Ketoconazole HRA og straks kontakte din læge, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:

- langvarig kraftig hovedpine eller sløret syn
- svær appetitløshed (anoreksi)
- vægttab
- kvalme eller opkastning
- usædvanlig træthed eller feber
- mavesmerter
- muskelsvækkelse
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- usædvanlig mørk urin eller lys afføring

Binyrebarkinsufficiens (nedsat funktion af binyrebarken) er almindelig og kan være en alvorlig bivirkning. Ketoconazole HRA kan midlertidig sænke mængden af kortisol, der produceres i binyrerne, til under det normale niveau, men lægen vil korrigere dette med passende hormonmedicin eller ved at justere dosis af Ketoconazole HRA. Du skal straks kontakte lægen, hvis du får symptomer såsom svaghed, træthed, appetitløshed, kvalme, opkastning eller lavt blodtryk.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Forhøjede leverenzzymer i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Kvalme
- Mavesmerter
- Opkastning
- Diarré
- Hudreaktioner (kløe, udslæt)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Allergiske reaktioner, der i sjældne tilfælde kan være alvorlige
- Ændrede laboratoriemarkører
- Nedsat antal blodplader (trombocytter)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Søvnighed
- Hudreaktioner (nældefeber)
- Hårtab
- Træthed

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- Feber

Bivirkninger, hvis hyppighed ikke er kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Søvnløshed
- Nervøsitet
- Ikke tåle alkohol
- Appetitløshed eller øget appetit
- Hovedpine
- Snurrende eller prikkende fornemmelse
- Lysfølsomhed
- Næseblod
- Fordøjelsesbesvær
- Luft i mave og tarme
- Misfarvning af tungen
- Mundtørhed
- Smagsforstyrrelser
- Rødme, udtørring, kløe i huden
- Lysfølsomhed (øget reaktion på sollys: rødme, kløende udslæt)
- Muskelsmerter
- Ledsmerter
- Menstruationsforstyrrelser
- Azoospermi (ingen sædceller)
- Rejsningsbesvær
- Gynækomasti (forstørrelse af brystvævet hos mænd)
- Perifert ødem (væskeophobning i arme og ben)
- Utilpashed
- Hedestigninger
- Forbigående fald i testosteron, et mandligt kønshormon (androgen), der produceres af kroppen, primært i testiklerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton og blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ketoconazole HRA indeholder

- Aktivt stof: ketoconazol. En tablet indeholder 200 mg ketoconazol
- Øvrige indholdsstoffer: majsstivelse, lactosemonohydrat (se punkt 2), povidon, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidt silica, magnesiumstearat

Udseende og pakningsstørrelser

Ketoconazole HRA fås i pakninger med 60 tabletter.

Tabletten er rødhvid til lys flødefarvet rund, bikonveks med en diameter på 10 mm.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Frankrig

Tlf: + 33 1 40 33 93 14

Fremstiller

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

Frankrig

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Polen

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.