



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

---

# Ketoconazol HRA

## Ketoconazol

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Ketoconazol HRA. Hierin wird erläutert, wie die Agentur das Arzneimittel beurteilt hat, um zu ihren Empfehlungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der EU und die Anwendungsbedingungen zu gelangen. Diese Zusammenfassung ist nicht als praktischer Rat zur Anwendung von Ketoconazol HRA zu verstehen.

Wenn Sie als Patient praktische Informationen über Ketoconazol HRA benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### Was ist Ketoconazol HRA und wofür wird es angewendet?

Ketoconazol HRA ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter über 12 Jahren mit Cushing-Syndrom. Das Cushing-Syndrom ist eine Erkrankung, die sich durch eine übermäßige Produktion des Hormons Cortisol in den Nebennieren äußert, zwei Drüsen, die sich über den Nieren befinden.

Der Wirkstoff in Ketoconazol HRA ist Ketoconazol. Da es nur wenige Patienten mit Cushing-Syndrom gibt, gilt die Krankheit als selten, und Ketoconazol HRA wurde am 23. April 2012 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen.

### Wie wird Ketoconazol HRA angewendet?

Ketoconazol HRA ist als Tabletten (200 mg) erhältlich. Es ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich, und die Behandlung muss von einem in der Behandlung von Patienten mit Cushing-Syndrom erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Zugang zu den notwendigen Einrichtungen zur Beurteilung des Ansprechens des Patienten hat.



Die Behandlungsdosis beträgt in der Regel zwischen 400 mg und 1 200 mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei oder drei Dosen. Die Dosis wird entsprechend den Cortisolspiegeln im Körper angepasst; diese werden anhand von regelmäßigen Urin- oder Blutuntersuchungen ermittelt.

Die Leberfunktion des Patienten sollte vor der Behandlung und in den sechs Folgemonaten regelmäßig anhand von Bluttests überprüft werden. Außerdem sollte die Leberfunktion des Patienten einen Monat lang wöchentlich überprüft werden, wenn die Dosis erhöht wird. Wenn die Leberenzym Spiegel im Blut auf einen Wert ansteigen, der im Vergleich zum normalen Höchstwert um mehr als das 3-fache erhöht ist (ein Anzeichen für ein mögliches Leberproblem), oder wenn Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Gelbsucht, Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen) oder dunkler Urin auftreten, welche auf ein Leberproblem hinweisen können, muss die Behandlung abgesetzt werden.

Nähere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

## **Wie wirkt Ketoconazol HRA?**

Der Wirkstoff in Ketoconazol HRA, Ketoconazol, ist ein bekannter Wirkstoff, der seit mehreren Jahrzehnten zur Behandlung von Pilzinfektionen zugelassen ist. Ketoconazol ist nach wie vor in topischen Arzneimitteln (Arzneimitteln zur Anwendung auf der Haut) zur Behandlung von Pilzinfektionen zu finden. Die Zulassung oraler Formulierungen (zum Einnehmen) zur Behandlung von Pilzinfektionen wurden jedoch im Juli 2013 ausgesetzt, da ein Risiko für Leberschädigungen besteht.<sup>1</sup>

Ketoconazol hemmt die Aktivität einer Gruppe von Enzymen in den Nebennieren, die eine Rolle bei der Produktion von Cortisol spielen, wie z. B. 17-alpha-Hydroxylase oder 11 $\beta$ -Hydroxylase. Die Hemmung der Cortisolproduktion trägt dazu bei, den Cortisolspiegel im Körper zu senken und somit die Krankheitssymptome zu lindern. Ketoconazol kann außerdem die Produktion anderer von der Nebenniere produzierter Hormone hemmen, welche beim Cushing-Syndrom oftmals erhöht sind.

## **Welchen Nutzen hat Ketoconazol HRA in den Studien gezeigt?**

Da Ketoconazol ein bekannter Wirkstoff ist und seine Anwendung zur Behandlung des Cushing-Syndroms gut etabliert ist, hat der Antragsteller Daten aus der veröffentlichten Literatur zu mehr als 800 Patienten mit Cushing-Syndrom vorgelegt, welche entweder mit Ketoconazol allein oder in Kombination mit anderen Therapien behandelt wurden. Die durchschnittlich angewendete Dosis betrug 600 mg bis 800 mg täglich. Hauptindikator für die Wirksamkeit war in diesen Fachliteraturstudien der Cortisolspiegel im Urin. Die Behandlung mit Ketoconazol normalisierte den Cortisolspiegel nachweislich bei 43 % bis 80 % der Patienten.

## **Welche Risiken sind mit Ketoconazol HRA verbunden?**

Sehr häufige Nebenwirkungen von Ketoconazol HRA sind Nebenniereninsuffizienz (die Nebennieren bilden zu wenig des Hormons), Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen), Durchfall, Pruritus (Juckreiz), Ausschlag und erhöhte Leberenzymwerte im Blut. Sehr schwerwiegende Nebenwirkungen sind Leberprobleme, die durch regelmäßige Überwachung frühzeitig festgestellt werden können.

Ketoconazol HRA darf nicht bei Patienten mit einer Lebererkrankung oder mit Leberenzymwerten im Blut über einem gewissen Spiegel angewendet werden. Es darf außerdem nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen oder bei Patienten mit QTc-Verlängerung (Störung der elektrischen Aktivität des Herzens) angewendet werden. Ketoconazol HRA darf außerdem nicht in Kombination mit bestimmten

---

<sup>1</sup> Im Rahmen eines Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC. Weitere Informationen sind [hier](#) zu finden.

Arzneimitteln angewendet werden, welche das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen erhöhen können.

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Ketoconazol HRA berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

## **Warum wurde Ketoconazol HRA zugelassen?**

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Ketoconazol HRA gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, es für die Anwendung in der EU zuzulassen.

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Anwendung von Ketoconazol HRA zur Behandlung des Cushing-Syndroms in der medizinischen Praxis fest etabliert und in der Fachliteratur gut dokumentiert ist. Zusätzlich kam der CHMP zu dem Schluss, dass für diese seltene Erkrankung weitere Behandlungsoptionen benötigt werden.

Hinsichtlich der Sicherheit kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Risiko für Leberprobleme mit den entsprechenden Maßnahmen kontrolliert werden kann.

## **Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Ketoconazol ergriffen?**

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Ketoconazol HRA so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Ketoconazol HRA aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Nähere Informationen sind in der [Zusammenfassung des Risikomanagementplans](#) enthalten.

Der Hersteller von Ketoconazol HRA wird Ärzten, die Ketoconazol HRA anwenden werden, außerdem ein Schreiben zur Verfügung stellen, das Informationen zu den Risiken für Nebenwirkungen, insbesondere Leberschädigungen, und zur korrekten Anwendung des Arzneimittels enthält. Zusätzlich wird das Unternehmen ein Verzeichnis von mit Ketoconazol HRA behandelten Patienten anlegen, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu überwachen.

## **Weitere Informationen über Ketoconazol HRA**

Am 19. November 2014 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ketoconazol HRA in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR und die Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Ketoconazol HRA finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Ketoconazol HRA benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Ketoconazol HRA finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation).

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 11-2014 aktualisiert.