

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie wordt vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg ketoconazol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 19 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Gebroken wit tot licht crèmekleurig, rond, diameter van 10 mm, biconvex.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ketoconazole Esteve is geïndiceerd voor de behandeling van endogeen syndroom van Cushing bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden geïnitieerd en bewaakt door een arts met ervaring op het gebied van endocrinologie of interne geneeskunde die beschikt over de toepasselijke faciliteiten voor het monitoren van de biochemische respons, omdat de dosis moet worden aangepast aan de therapeutische behoefte van de patiënt op basis van de normalisatie van de cortisolwaarden.

Dosering

Initiatie

De aanbevolen startdosis bij volwassenen en adolescenten is 400-600 mg/dag, oraal in te nemen in twee of drie afzonderlijke doses. Deze dosis mag snel worden opgehoogd tot 800-1200 mg/dag in twee of drie afzonderlijke doses.

Bij aanvang van de behandeling dient elke paar dagen/weken een 24-uursonderzoek naar vrije cortisol in de urine worden uitgevoerd.

Dosisaanpassing

De dagelijkse dosis ketoconazol dient periodiek en op individuele basis te worden aangepast met als doel de hoeveelheid vrije cortisol in de urine en/of de cortisolspiegel in het plasma te normaliseren.

- Een dosisverhoging van 200 mg/dag, elke 7 tot 28 dagen kan worden overwogen indien de hoeveelheid vrije cortisol in de urine en/of de cortisolspiegel in het plasma boven het normale bereik vallen, zolang de dosis door de patiënt wordt verdragen;
- Om de normale cortisolwaarden te herstellen kan er een onderhoudsdosis nodig zijn van 400 mg/dag tot een maximale dosis van 1200 mg/dag, oraal in te nemen in 2 tot 3 afzonderlijke doses. In de meeste publicaties varieerde de onderhoudsdosis tussen 600 mg/dag en 800 mg/dag;
- Zodra de werkzame dosis ketoconazol is vastgesteld, kan het meten van de hoeveelheid vrije cortisol in de urine en/of de cortisolspiegel in het plasma elke 3 tot 6 maanden worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4);
- In het geval van bijnierinsufficiëntie en afhankelijk van de ernst van de bijwerking, dient de dosis ketoconazol te worden verminderd met minimaal 200 mg/dag, of de behandeling dient tijdelijk te worden gestaakt en/of er dient een behandeling met corticosteroïden worden toegevoegd tot de bijwerking is verholpen. Ketoconazol kan daarna opnieuw worden geïntroduceerd met een lagere dosis (zie rubriek 4.4);
- De behandeling met ketoconazol mag abrupt beëindigd worden zonder progressieve dosisvermindering indien er een verandering in de behandelstrategie gewenst is (bijv. een operatie).

Leverfunctie monitoren

Voordat de behandeling wordt gestart, moet u verplicht:

- de leverenzymen (ASAT, ALAT, gamma-GT en alkalische fosfatase) en bilirubine meten
- de patiënten informeren over het risico op hepatotoxiciteit en ze instrueren te stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact op te nemen met hun arts indien ze zich onwel voelen of last krijgen van symptomen zoals anorexie, misselijkheid, braken, vermoeidheid, geelzucht, buikpijn of donkere urine. Indien deze symptomen optreden, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moeten er leverfunctietests worden uitgevoerd.

Vanwege de bekende hepatotoxiciteit van ketoconazol mag de behandeling niet worden geïnitieerd bij patiënten met leverenzymwaarden hoger dan 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde (zie rubriek 4.3).

Tijdens de behandeling:

- dient de patiënt nauwkeurig klinisch te worden gevolgd
- dienen er frequent metingen van leverenzymen (ASAT, ALAT, gamma-GT en alkalische fosfatase) en bilirubine te worden uitgevoerd:
 - o wekelijks gedurende de eerste maand na de start van de behandeling
 - o en vervolgens maandelijks gedurende 6 maanden
 - o wekelijks gedurende één maand indien de dosis is verhoogd.

In geval van een toename aan leverenzymen van minder dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, dient er frequentere controle van de leverfunctie plaats te vinden en dient de dagelijkse dosering met minimaal 200 mg te worden verminderd.

In geval van een toename aan leverenzymen van gelijk aan of meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, dient de behandeling met ketoconazol onmiddellijk te worden gestaakt en niet opnieuw te worden geïntroduceerd vanwege het risico op ernstige levertoxiciteit. Het gebruik van Ketoconazol dient onmiddellijk te worden gestaakt indien de patiënt klinische symptomen van hepatitis ontwikkelt.

In geval van langetermijnbehandeling (langer dan 6 maanden):

Hoewel hepatotoxiciteit meestal wordt waargenomen bij de start van de behandeling en binnen de eerste zes maanden van de behandeling, dient het controleren van de leverenzymen plaats te vinden onder medische criteria. In geval van een dosisverhoging na de eerste zes maanden behandeling dienen de leverenzymen gedurende een maand wekelijks te worden gecontroleerd als voorzorgsmaatregel.

Doseringschema voor onderhoudstherapie

Een vervolgbehandeling als onderhoudstherapie kan op twee verschillende manieren worden toegediend:

- Alleen blokken: de onderhoudsdosis van ketoconazol kan worden voortgezet volgens de bovenstaande beschrijving;
- Blokken en vervangen: de onderhoudsdosis van ketoconazol dient te worden verhoogd met 200 mg en er dient gelijktijdig een substitutietherapie met corticosteroïden te worden toegevoegd (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van ketoconazol bij patiënten ouder dan 65 jaar, maar er is geen bewijs dat er een specifieke dosisaanpassing nodig is voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Hoewel er slechts beperkt gegevens beschikbaar zijn, verschilt de farmacokinetiek van ketoconazol niet significant bij patiënten met nierfalen in vergelijking met gezonde proefpersonen en er is geen specifieke dosisaanpassing voor deze populatie.

Leverfunctiestoornis

Ketoconazol is gecontra-indiceerd bij patiënten met een acute of chronische leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.3). Er mag geen behandeling worden geïnitieerd bij patiënten met een concentratie leverenzymen die hoger is dan tweemaal de bovengrens van normaal.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ketoconazol bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Overgevoeligheid voor antimycotica uit de groep imidazolen;
- Acute of chronische leveraandoening en/of indien voorafgaand aan de behandeling de waarden van de leverenzymen meer dan 2 maal hoger zijn dan de bovengrens van de normaalwaarde (zie rubriek 4.2 en 4.4);
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6);
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6);
- Verlengd QTc-interval (congenitaal of gedocumenteerd verworven);
- Gelijktijdige behandeling met één of meer van de onderstaande geneesmiddelen die interacties tot gevolg kunnen hebben en kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende bijwerkingen (zie rubriek 4.5):
 - o Door CYP3A4-gemetaboliseerde HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine, atorvastatine en lovastatine) vanwege een verhoogd risico op skeletspier toxiciteit, waaronder rabdomyolyse;
 - o Eplerenon vanwege een verhoogd risico op hyperkaliëmie en hypotensie;
 - o Stoffen waarvan de plasmaconcentratie verhoogd kan raken met potentieel tot QT-verlenging: methadon, disopyramide, kinidine, dronedarone, pimozide, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags), ranolazine, mizolastine, halofantrine;

- Dabigatran vanwege een verhoogd risico op bloedingen;
- Triazolam, orale midazolam en alprazolam vanwege het vermogen om sedatie of ademhalingsdepressie te verlengen of te doen toenemen;
- Ergot-alkaloïden (zoals dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylergometrine (methylergonovine)) vanwege een verhoogd risico op ergotisme en andere ernstige vasospastische bijwerkingen;
- Lurasidon;
- Quetiapine vanwege een verhoogd risico op toxiciteit;
- Telitromycine en claritromycine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op hepatotoxiciteit en verlenging van het QT-interval;
- Felodipine en nisoldipine vanwege een verhoogd risico op oedeem en congestief hartfalen;
- Colchicine bij patiënten met nierinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen;
- Irinotecan vanwege een verandering van het metabolisme van dit geneesmiddel;
- Everolimus en sirolimus (ook bekend als rapamycine) vanwege een verhoging van de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen;
- Vardenafil bij mannen ouder dan 75 jaar vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen;
- Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen;
- Fesoterodine en solifenacine bij patiënten met nierinsufficiëntie;
- Tolvaptan gebruikt voor de aandoening 'syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon'.

Bovenstaande lijst is een onvolledige lijst van stoffen die interacties met ketoconazol tot gevolg kunnen hebben en kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende reacties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie monitoren

Bij alle patiënten die ketoconazol ontvangen, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. Vanwege het risico op ernstige levertoxiciteit moeten patiënten nauwgezet worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Bijnierfunctie monitoren

De bijnierfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd aangezien er bijnierschorsinsufficiëntie kan optreden tijdens de behandeling, op het moment van een relatieve cortisoldeficiëntie vanwege een toegenomen vraag naar glucocorticoïden (bijv. in geval van stress, een operatie of een infectie); en/of in geval van een overbehandeling met ketoconazol (voor patiënten met een 'alleen blokken'-behandeling); of in geval van onvoldoende substitutietherapie met glucocorticoïden (voor de patiënten met een 'blokken-en-ervangen'-behandeling). De cortisolwaarden in het serum of het plasma en/of het speeksel en/of de hoeveelheid vrije cortisol in de urine dient te worden gecontroleerd, minimaal binnen één week na de start met ketoconazol en vervolgens periodiek. Zodra de hoeveelheid vrije cortisol in de urine en de cortisolspiegel in het serum/het plasma is genormaliseerd of dicht bij de doelwaarde is en de werkzame dosis ketoconazol is vastgesteld, kan de controle elke 3 tot 6 maanden worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2 voor de dosisaanpassing in geval van bijnierschorsinsufficiëntie).

Alle patiënten dienen te worden gecontroleerd op en geïnformeerd over de klachten en symptomen van hypocortisolisme (zoals zwakte, vermoeidheid, anorexie, misselijkheid, braken, gewichtsverlies, hypotensie, hyponatriëmie, hyperkaliëmie en/of hypoglykemie).

Indien de klinische symptomen duiden op bijnierschorsinsufficiëntie, dienen de cortisolwaarden te worden gemeten en moet de behandeling met ketoconazol tijdelijk worden gestaakt of de dosis ervan worden verlaagd. Indien nodig dient er een substitutietherapie met corticosteroïden te worden gestart. De behandeling met ketoconazol kan daarna worden hervat met een lagere dosis (zie rubriek 4.2).

Blokken en vervangen

Aan patiënten met een 'blokken-en-vervangen'-behandeling dient te worden geleerd hoe zij de dosis van hun substitutietherapie met glucocorticoïden kunnen aanpassen op momenten van stress (zie rubriek 4.2). Bovendien dienen zij een noodgevalkaart te ontvangen en te worden uitgerust met een noodset glucocorticoïden.

Controleren van het QTc-interval

Het is raadzaam om te controleren op een effect op het QTc-interval. Er dient een ECG te worden uitgevoerd:

- Vóór de start van de behandeling met ketoconazol.
- Binnen één week na de start van de behandeling.
- Daarna op klinische indicatie.

In geval van gelijktijdig gebruik met een geneesmiddel waarvan bekend is dat dit het QTc-interval verlengt (zie rubriek 4.5) wordt controle middels een ECG aanbevolen.

Anticonceptie

Vrouwen moeten uitgebreide informatie ontvangen over het voorkomen van zwangerschap. Als minimumvereiste moeten vrouwen die zwanger kunnen raken een effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.6).

Verminderd maagzuur

De absorptie is verminderd bij verminderd maagzuur. Zuurneutraliserende geneesmiddelen (zoals aluminiumhydroxide) dienen niet te worden toegediend gedurende ten minste 2 uur na de inname van ketoconazol. Bij patiënten met achloorhydrie, zoals bepaalde aidspatiënten en patiënten die zuursecretie-suppressoren gebruiken (zoals H₂-antagonisten, protonpompremmers), wordt aanbevolen om ketoconazol in te nemen met een zuurrijke drank zoals cola of sinaasappelsap.

Indien zuursecretie-suppressoren worden toegevoegd aan of verwijderd uit de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, dient de dosis ketoconazol te worden aangepast op basis van de cortisolwaarden.

Vermogen tot interacties met andere geneesmiddelen

Ketoconazol heeft een groot vermogen tot klinisch significante geneesmiddelinteracties.

Ketoconazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van krachtige enzyminductoren van CYP3A4 kan de biologische beschikbaarheid van ketoconazol verminderen. Er dient een evaluatie van de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen worden uitgevoerd bij de start van de behandeling met ketoconazol, aangezien bekend is dat ketoconazol CYP3A4 krachtig remt. De samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen moet worden geraadpleegd met betrekking tot de aanbevelingen inzake gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers.

Ketoconazol is een krachtige CYP3A4-remmer: de remming van CYP3A4 door ketoconazol kan ervoor zorgen dat de blootstelling van de patiënt aan een aantal geneesmiddelen toeneemt. Dit geldt voor geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door middel van dit enzymatische systeem (zie rubriek 4.5).

Ketoconazol is een krachtige P-gp-remmer: de remming van P-gp door ketoconazol kan de blootstelling van patiënten aan P-gp-substraten verhogen (zie rubriek 4.5).

CYP3A4-gemetaboliseerde substraten en/of P-gp-substraten waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen, kunnen gecontra-indiceerd of niet aanbevolen zijn, afhankelijk van het waargenomen of verwachte effect met ketoconazol (d.w.z. leidend tot een verhoging van de plasmaconcentratie, AUC, Cmax van de geneesmiddelen) en de bekende therapeutische breedte van de geneesmiddelen. Sommige combinaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire tachyarritmieën, waaronder het optreden van torsade de pointes, een potentieel dodelijke aritmie (zie tabel 1, Interacties en aanbevelingen voor gelijktijdig gebruik).

Gebruik in combinatie met geneesmiddelen met een toxisch effect op de lever

Gelijktijdig gebruik van ketoconazol en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een toxisch effect op de lever kunnen hebben (zoals paracetamol) wordt niet aanbevolen aangezien de combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op leverschade.

Gebruik in combinatie met pasireotide

Gelijktijdig gebruik van ketoconazol en pasireotide wordt niet aanbevolen, aangezien de combinatie kan leiden tot QT-verlenging bij patiënten met bekende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige ontstekings- of auto-immuunziekten

Exacerbatie of ontwikkeling van ontstekings-/auto-immuunziekten zijn beschreven na remissie van het syndroom van Cushing, waaronder na behandeling met ketoconazol. Patiënten met het syndroom van Cushing en gelijktijdige ontstekings- of auto-immuunziekten dienen nauwgezet te worden gevolgd nadat hun cortisolwaarden zijn genormaliseerd met ketoconazol.

Alcohol

Patiënten dienen het advies te krijgen geen alcohol te consumeren tijdens de behandeling (zie rubriek 4.5).

Waarschuwing met betrekking tot de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige therapie met geneesmiddelen die zijn gecontra-indiceerd tijdens behandeling met ketoconazol en die leiden tot potentieel levensbedreigende bijwerkingen:

- Door CYP3A4 gemetaboliseerde HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine, atorvastatine en lovastatine) vanwege een verhoogd risico op skeletspier toxiciteit, waaronder rabdomyolyse;
- Eplerenon vanwege een verhoogd risico op hyperkaliëmie en hypotensie;
- Stoffen waarvan de plasmaconcentratie verhoogd kan raken met potentieel tot QT-verlenging: methadon, disopyramide, kinidine, dronedarone, pimozide, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags), ranolazine, mizolastine, halofantrine;
- Dabigatran vanwege een verhoogd risico op bloedingen;
- Triazolam, orale midazolam en alprazolam vanwege het vermogen om sedatie en ademhalingsdepressie te verlengen of te doen toenemen;
- Ergot-alkaloïden (zoals dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylexergometrine (methylexergonovine)) vanwege een verhoogd risico op ergotisme en andere ernstige vasospastische bijwerkingen;
- Lurasidon;
- Quetiapine vanwege een verhoogd risico op toxiciteit;
- Telitromycine en claritromycine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op hepatotoxiciteit en verlenging van het QT-interval;
- Felodipine en nisoldipine vanwege een verhoogd risico op oedeem en congestief hartfalen;

- Colchicine bij patiënten met nierinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen;
- Irinotecan vanwege een verandering van het metabolisme van dit geneesmiddel;
- Everolimus en sirolimus (ook bekend als rapamycine) vanwege een verhoging van de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen;
- Vardenafil bij mannen ouder dan 75 jaar vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen;
- Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen;
- Fesoterodine en solifenacine bij patiënten met nierinsufficiëntie;
- Tolvaptan gebruikt voor de aandoening 'syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon'.

Bovenstaande lijst is een onvolledige lijst van stoffen die interacties met ketoconazol tot gevolg kunnen hebben en kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende reacties.

Geneesmiddelen die de absorptie van ketoconazol beïnvloeden

Geneesmiddelen die invloed hebben op het maagzuur verminderen de absorptie van ketoconazol (zie rubriek 4.4).

Effecten van andere geneesmiddelen op het metabolisme van ketoconazol

Ketoconazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

Enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, isoniazide, nevirapine, mitotaan en fenytoïne kunnen de biologische beschikbaarheid van ketoconazol significant verminderen. Het gebruik van ketoconazol in combinatie met krachtige enzyminductoren wordt niet aanbevolen.

Krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld antivirale middelen zoals ritonavir, darunavir met ritonavir als booster en fosamprenavir met ritonavir als booster) kunnen de biologische beschikbaarheid van ketoconazol verhogen, daarom is voorzichtigheid geboden indien deze geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met ketoconazol en dienen patiënten nauwkeurig te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie. De dosis ketoconazol dient overeenkomstig te worden aangepast.

Effecten van ketoconazol op het metabolisme van andere geneesmiddelen

- Ketoconazol is een krachtige CYP3A4-remmer en kan het metabolisme remmen van geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd. Dit kan leiden tot een toename en/of verlenging van de effecten van dergelijke geneesmiddelen, waaronder de bijwerkingen.
- *In vitro* gegevens geven aan dat ketoconazole een CYP1A2-remmer is en CYP 2A6 en 2E1 niet significant remt. In klinisch relevante concentraties kan remming van CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 en 2D6 door ketoconazole niet worden uitgesloten.
- Ketoconazol kan de overdracht van geneesmiddelen door P-gp remmen, wat kan leiden tot een toename in de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen.
- Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat ketoconazol het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) remt. Gegevens over het remmende effect duiden erop dat risico op interactie met BCRP-substraten op systemisch niveau met zeer hoge doses ketoconazol niet kan worden uitgesloten. Bij klinisch relevante concentraties kan ketoconazol echter BCRP remmen op intestinaal niveau. Gezien de snelle absorptie van ketoconazol, dient de inname van BCRP-substraten 2 uur te worden uitgesteld na de inname van ketoconazol.

Tabel 1 Interacties en aanbevelingen voor gelijktijdig gebruik.

Interacties tussen ketoconazol en andere geneesmiddelen staan in onderstaande tabel (een toename wordt aangeduid met '↑', een afname wordt aangeduid met '↓' en geen verandering wordt aangeduid met '↔'). De mate van interactie die hieronder staat aangegeven, is geen absolute waarde en kan afhankelijk zijn van de gegeven dosis ketoconazol. Dit houdt in dat veel resultaten zijn gemeld na een dosis ketoconazol van 200 mg en dat er een sterkere interactie kan worden verwacht bij een hogere dosis en/of een korter doseringsinterval. De onderstaande lijst is een onvolledige lijst van interacties tussen ketoconazol en andere geneesmiddelen.

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Verwacht effect op geneesmiddelspiegels	Aanbeveling voor gelijktijdig gebruik
Opioïde analgetica		
Methadon	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van methadon	Gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder QT-verlenging en torsade de pointes, of ademhalingsdepressie of depressie van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.3).
Buprenorfine IV en sublinguaal	Buprenorfine: AUC: 1,5-voudige ↑ C _{max} : 1,7-voudige ↑	Zorgvuldige controle. De dosis buprenorfine dient te worden aangepast.
Alfentanil, fentanyl	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van alfentanil en fentanyl	Zorgvuldige controle op bijwerkingen (ademhalingsdepressie, sedatie) wordt aanbevolen. Het kan nodig zijn de dosis alfentanil en fentanyl te verlagen.
Oxycodon	↑ in plasmaconcentratie van oxycodon waargenomen	Zorgvuldige controle. De dosis oxycodon moet mogelijk worden aangepast.
Antiaritmica		
Disopyramide Kinidine	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van disopyramide en kinidine	Gecontra-indiceerd vanwege het risico op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder QT-verlenging (zie rubriek 4.3).
Dronedarone	Herhaalde doses van 200 mg ketoconazol dagelijks leidden tot een 17-voudige toename in de blootstelling aan dronedarone	
Digoxine	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van digoxine	Zorgvuldige controle van de digoxinespiegel wordt aanbevolen.
Anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: 2,6-voudige ↑ C _{max} : 2,5-voudige ↑	Gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op bloedingen (zie rubriek 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: 2,6-voudige ↑ C _{max} : 1,7-voudige ↑	Niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op bloedingen.
Apixaban	Apixaban AUC: 2-voudige ↑ C _{max} : 1,6-voudige ↑	Niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op bloedingen.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: 2,2-voudige ↑ De totale farmacologische activiteit van cilostazol neemt met 35% toe bij gelijktijdig gebruik met ketoconazol.	Zorgvuldige controle. Een dosering cilostazol van 50 mg tweemaal daags wordt aanbevolen in combinatie met Ketoconazole Esteve.
Warfarine en andere cumarine-achtige geneesmiddelen	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van warfarine	Zorgvuldige controle. Controle van de INR (<i>international normalised ratio</i>) wordt aanbevolen.
Edoxaban	AUC: 1,8-voudige ↑ C _{max} : 1,8-voudige ↑	Bij gelijktijdig gebruik dient de dosis edoxaban verlaagd te worden, raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor edoxaban.

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Verwacht effect op geneesmiddelspiegels	Aanbeveling voor gelijktijdig gebruik
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine Fenytoïne	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van carbamazepine en fenytoïne Potentiële ↓ in plasmaconcentratie van ketoconazol wordt verwacht. (CYP3A-enzyminductie)	Niet aanbevolen. (Zie ook 'Effecten van andere geneesmiddelen op het metabolisme van Ketoconazole Esteve').
<i>Antidiabetica</i>		
Repaglinide	Repaglinide: AUC: 1,2-voudige ↑ C _{max} : 1,2-voudige ↑	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis repaglinide aan te passen.
Saxagliptine	Saxagliptine: AUC: 2,5-voudige ↑ C _{max} : 1,6-voudige ↑ In verband gebracht met een daling in de overeenkomende waarden voor de actieve metaboliet	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis saxagliptine aan te passen.
Tolbutamide	Tolbutamide: AUC: 1,7-voudige ↑	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis tolbutamide aan te passen.
<i>Anti-infectiva</i>		
Rifabutine Rifampicine Isoniazide	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van rifabutine. Potentiële ↓ in plasmaconcentratie van ketoconazol wordt verwacht. (CYP3A4-enzyminductie)	Niet aanbevolen. (Zie ook 'Effecten van andere geneesmiddelen op het metabolisme van Ketoconazole Esteve')
Telitromycine Claritromycine	Telitromycine: AUC: 2-voudige ↑ C _{max} : 1,5-voudige ↑ Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van claritromycine	Niet aanbevolen. Gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval en ernstige bijwerkingen voor de lever (zie rubriek 4.3).
Isavuconazol	AUC: 5-voudig ↑ C _{max} : 1,1-voudig ↑	Niet aanbevolen in verband met een verhoogd risico op bijwerkingen bij gebruik van isavuconazol, raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor isavuconazol
Praziquantel	↑ in plasmaconcentratie van praziquantel waargenomen	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis praziquantel aan te passen.
<i>Antimigrainemiddelen</i>		
Ergot-alkaloïden zoals dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylergometrine (methylergonovine)	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van ergot-alkaloïden	Gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op ergotisme en andere ernstige vasospastische bijwerkingen (zie rubriek 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: 5,9-voudige ↑ C _{max} : 2,7-voudige ↑	Niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Verwacht effect op geneesmiddelspiegels	Aanbeveling voor gelijktijdig gebruik
<i>Antineoplastica</i>		
Irinotecan	Irinotecan: AUC: 2,1-voudige ↑	Gecontra-indiceerd vanwege een verandering van het metabolisme van dit geneesmiddel (zie rubriek 4.3)
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib AUC: 1,5-voudige ↑ C _{max} : 1,5-voudige ↑ Lapatinib: AUC: 3,6-voudige ↑ Nilotinib: AUC: 3,0-voudige ↑ Erlotinib: AUC: 1,9-voudige ↑ C _{max} : 1,7-voudige ↑ Dasatinib ↑ in plasmaconcentratie van dasatinib waargenomen Dabrafenib AUC: 1,7-voudige ↑ C _{max} : 1,3-voudige ↑ Cabozantinib AUC: 1,4-voudige ↑ C _{max} : ↔	Niet aanbevolen vanwege het risico op verhoogde blootstelling aan deze geneesmiddelen en QT-verlenging.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24-voudige C _{max} : ↑ 29-voudige	Niet aanbevolen aangezien het ibrutinib-gerelateerde toxiciteit kan doen toenemen.
Crizotinib	Crizotinib AUC: ↑ 3,2-voudige C _{max} : ↑ 1,4-voudige	Niet aanbevolen vanwege het risico op verlenging van het QT-interval en ernstige bijwerkingen voor de lever. Bij gelijktijdig gebruik monitoring van QT-verlenging.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: 1,4-voudige ↑ Imatinib: AUC: 1,4-voudige ↑ C _{max} : 1,3-voudige ↑ ↑ in plasmaconcentratie van docetaxel waargenomen Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van busulfan Cabazitaxel AUC: 1,3-voudige ↑	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis van elk geneesmiddel aan te passen.
Paclitaxel	Paclitaxel: Geen verandering in plasmaconcentratie aangetoond met paclitaxel-concentraat. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met albumine-gebonden nanodeeltjes.	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis paclitaxel aan te passen.
Vincristine, vinblastine (vinca-alkaloïden)	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van vinca-alkaloïden.	Zorgvuldige controle aangezien bijwerkingen hierdoor eerder kunnen beginnen en/of ernstiger kunnen worden.

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Verwacht effect op geneesmiddelspiegels	Aanbeveling voor gelijktijdig gebruik
<i>Antipsychotica, anxiolytica en hypnotica</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam (oraal)	AUC: ↑ waargenomen C _{max} : ↑ waargenomen	Gecontra-indiceerd vanwege het risico op verlenging of verergering van sedatie of ademhalingsdepressie (zie sectie 4.3).
Lurasidon	Lurasidon: AUC: 9-voudige ↑ C _{max} : 6-voudige ↑	Gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.3).
Pimozide	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van pimozide.	Gecontra-indiceerd vanwege het risico op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder QT-verlenging (zie rubriek 4.3).
Sertindol	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van sertindol.	Gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op QT-verlenging (zie rubriek 4.3).
Quetiapine	Quetiapine: AUC: 6,2-voudige ↑ C _{max} : 3,4-voudige ↑	Gecontra-indiceerd aangezien het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan doen toenemen (zie rubriek 4.3).
Haloperidol	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van haloperidol.	Niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Het kan nodig zijn de dosering haloperidol te verminderen.
Reboxetine	Reboxetine: AUC: 1,5-voudige ↑ van beide enantiomeren	Niet aanbevolen vanwege de smalle therapeutische breedte van reboxetine.
Midazolam IV	Midazolam: AUC: 1,6-voudige ↑	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis midazolam IV aan te passen.
Buspiron	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van buspiron.	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis buspiron aan te passen.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: 1,6-voudige ↑ C _{max} : 1,4-voudige ↑	Zorgvuldige controle. De dosis aripiprazol dient te worden verminderd tot ongeveer de helft van de voorgeschreven dosis.
Risperidon	Potentiële ↑ in AUC van risperidon:	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis risperidon aan te passen.
<i>Antivirale middelen</i>		
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Saquinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketoconazol AUC: 2,7-voudige ↑ C _{max} : 1,5-voudige ↑ (CYP3A4-enzymremming door ritonavir)	Gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op QT-verlenging (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Verwacht effect op geneesmiddelspiegels	Aanbeveling voor gelijktijdig gebruik
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: 2,2-voudige ↑ C _{max} : 1,7-voudige ↑ Ombitasvir: AUC: 1,3-voudige ↑ C _{max} : ↔ Ketoconazol: AUC: 2,1-voudige ↑ C _{max} : 1,1-voudige ↑ t _{1/2} : 4-voudige ↑	Gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.3).
Nevirapine	Ketoconazol: AUC: 0,28-voudige ↓ C _{max} : 0,56-voudige ↓ Nevirapine: plasmaspiegel: 1,15-1,28-voudige ↑ vergeleken met historie (CYP3A-enzyminductie)	Niet aanbevolen
Maraviroc	Maraviroc: AUC: 5-voudige ↑ C _{max} : 3,4-voudige ↑	Zorgvuldige controle. De dosis maraviroc dient te worden verminderd tot 150 mg tweemaal daags.
Indinavir	Indinavir (600 mg driemaal daags): AUC= 0,8-voudige C _{min} : 1,3-voudige ↑ (Relatief ten opzichte van alleen indinavir 800 mg driemaal daags)	Zorgvuldige controle. Dosisvermindering van indinavir tot 600 mg elke 8 uur dient te worden overwogen.
Ritonavir	Ketoconazol: AUC: 3,4-voudige ↑ C _{max} : 1,6-voudige ↑ (CYP3A-enzymremming)	Een dosisvermindering van ketoconazol dient te worden overwogen in geval van gelijktijdig gebruik met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische enhancer ('booster'). (Zie ook 'Effecten van andere geneesmiddelen op het metabolisme van Ketoconazole Esteve').
<i>Bètablokkers</i>		
Nadolol	↑ in plasmaconcentratie van nadolol waargenomen	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis nadolol aan te passen.
<i>Calciumantagonisten</i>		
Felodipine Nisoldipine	AUC: ↑ waargenomen C _{max} : ↑ waargenomen	Gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op oedeem en congestief hartfalen (zie rubriek 4.3).
Andere dihydropyridines Verapamil	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis van dihydropyridines en verapamil aan te passen.
<i>Cardiovasculaire geneesmiddelen, diversen</i>		
Ranolazine	Ranolazine: AUC: 3,0 tot 3,9-voudige ↑	Gecontra-indiceerd vanwege de potentieel ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder QT-verlenging (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Verwacht effect op geneesmiddelspiegels	Aanbeveling voor gelijktijdig gebruik
Bosentan	Bosentan: AUC: 2-voudige ↑ C _{max} : 2-voudige ↑	Niet aanbevolen vanwege potentiële levertoxiciteit (zie rubriek 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: 1,8-voudige ↑	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis aliskiren aan te passen.
<i>Diuretica</i>		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: 5,5-voudige ↑	Gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op hyperkaliëmie en hypotensie (zie rubriek 4.3).
<i>Middelen bij maag- of darmaandoeningen</i>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: 5-voudige ↑	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis aprepitant aan te passen
Domperidon	Domperidon: AUC: 3,0-voudige ↑ C _{max} : 3,0-voudige ↑	Niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op QT-verlenging.
Naloxegol	Naloxegol AUC 12,9-voudige ↑ C _{max} 9,6-voudige ↑	Niet aanbevolen
<i>Immunosuppressiva</i>		
Everolimus Sirolimus (rapamycine)	Everolimus: AUC: 15,3-voudige ↑ C _{max} : 4,1-voudige ↑ Sirolimus (rapamycine): AUC: 10,9-voudige ↑ C _{max} : 4,4-voudige ↑	Gecontra-indiceerd vanwege de grote toename in de concentraties van deze geneesmiddelen (zie rubriek 4.3).
Temsirolimus Tacrolimus Ciclosporine Budesonide Ciclesonide	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Actieve metaboliet van ciclesonide: AUC: 3,5-voudige ↑ Rest van de geneesmiddelen ↑ in plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen waargenomen	Niet aanbevolen tenzij noodzakelijk. Zorgvuldige controle en dosisaanpassing van deze geneesmiddelen kan nodig zijn.
Dexamethason, fluticason, methylprednisolon	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis van deze geneesmiddelen aan te passen.
<i>Lipidenverlagende middelen</i>		
Lovastatine, simvastatine, atorvastatine*	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op skeletspiertoxiciteit, waaronder rabdomyolyse (zie rubriek 4.3).
<i>Middelen bij luchtwegaandoeningen</i>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: 15-voudige ↑ C _{max} : 1,4-voudige ↑	Niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op QT-verlenging.

Geneesmiddel naar therapeutisch gebied	Verwacht effect op geneesmiddelspiegels	Aanbeveling voor gelijktijdig gebruik
<i>Urologische geneesmiddelen</i>		
Fesoterodine Tolterodine Solifenacine	Actieve metaboliet van fesoterodine: AUC: 2,3-voudige ↑ C _{max} : 2,0-voudige ↑ Solifenacine: AUC: 3,0-voudige ↑ ↑ in plasmaconcentratie van tolterodine waargenomen	Niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op QT-verlenging. Fesoterodine en solifenacine zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).
<i>Fosfodiësterase(PDE5)-remmers</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: 4-voudige ↑ C _{max} : 1,2-voudige ↑ Vardenafil: AUC: 10-voudige ↑ C _{max} : 4-voudige ↑ Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van sildenafil	Niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op bijwerkingen. Vardenafil is gecontra-indiceerd bij mannen ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.3).
<i>Overige</i>		
Tolvaptan	↑ in plasmaconcentratie van tolvaptan waargenomen	Gecontra-indiceerd vanwege een toename in de plasmaconcentraties (zie rubriek 4.3).
Mizolastine Halofantrine	Potentiële ↑ in plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen	Gecontra-indiceerd vanwege het potentieel van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder QT-verlenging (zie rubriek 4.3).
Colchicine	↑ in plasmaconcentratie van colchicine waargenomen	Niet aanbevolen vanwege een potentiële toename in colchicine-gerelateerde toxiciteit. Gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: 2-voudige ↑ C _{max} : 2-voudige ↑	Zorgvuldige controle. Het kan nodig zijn de dosis cinacalcet aan te passen.
Ebastine	↑ in plasmaconcentratie van ebastine waargenomen	Niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op QT-verlenging.

* Rosuvastatine is geen CYP3A4-substraat. Ketoconazol heeft geen veranderingen in de farmacokinetiek van rosuvastatine veroorzaakt, waardoor het onwaarschijnlijk is dat gelijktijdig gebruik van ketoconazol en rosuvastatine het risico op toxiciteit van rosuvastatine vergroot. Ook andere statines die geen CYP3A4-substraten zijn (pravastatine en fluvastatine) kunnen gelijktijdig worden gebruikt met ketoconazol.

Overige interacties

Er zijn uitzonderlijke gevallen van een disulfiram-achtige reactie gemeld na gelijktijdig gebruik van ketoconazol met alcohol, gekenmerkt door blozen, uitslag, perifeer oedeem, misselijkheid en hoofdpijn. Alle symptomen verdwenen volledig binnen een paar uur.

Gelijktijdig gebruik van ketoconazol en pasireotide wordt niet aanbevolen, aangezien de combinatie kan leiden tot QT-verlenging bij patiënten met bekende hartritmestoornissen.

Er is geen bewijs dat duidt op een interactie tussen ketoconazol en andere steroïdogeneseremmers (zoals metyrapon).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ketoconazol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Gegevens uit preklinisch onderzoek tonen aan dat ketoconazol de placenta passeert en teratogeen is. Ketoconazol is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Omdat ketoconazol wordt uitgescheiden in de moedermelk mogen moeders tijdens de behandeling met Ketoconazole Esteve geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij dieren zijn effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsparameters aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ketoconazol heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat zij duizelig of suf kunnen worden (zie rubriek 4.8) en moeten het advies krijgen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen indien één of meer van deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen zijn bijnierschorsinsufficiëntie, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, pruritus, uitslag en een toename aan leverenzymen.

De meest ernstige bijwerking is hepatotoxiciteit, in de eerste plaats als acute hepatocellulaire toxiciteit, maar dit kan ook leiden tot cholestatisch letsel of een gemengd toxiciteitspatroon. Tijdens de behandeling moeten er met frequente intervallen metingen van ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubine en alkalische fosfatase worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van ketoconazol is vastgesteld op basis van gepubliceerde literatuur en het gebruik van ketoconazol als antimycoticum.

De bijwerkingen in tabel 2 hieronder zijn ingedeeld op basis van hun systeem/orgaanklasse. De frequentiegroepen zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend: kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens.

Tabel 2: Incidentie van bijwerkingen en gemarkeerde afwijkende laboratoriumwaarden bij volwassen en adolescentie patiënten zoals vermeld in de literatuur

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatotoxiciteit

Ernstige levertoxiciteit veroorzaakt door behandeling met ketoconazol komt zelden voor (1/15.000). Acut hepatocellulair letsel is primair waargenomen, evenals cholestatisch letsel of een gemengd toxiciteitspatroon. Er zijn fatale gevallen gemeld met name wanneer de behandeling werd voortgezet ondanks een toename in de leverenzymwaarden. Een toename in leverenzymen ($\leq 5N$ en $> 5N$) werd waargenomen bij respectievelijk ~13,5 % en ~2,5% van de patiënten, meestal optredend binnen de eerste 6 maanden van de behandeling. De leverenzymwaarden keerden terug naar normale waarden binnen 2 tot 12 weken na een dosisverlaging of het staken van de behandeling met ketoconazol. Hepatotoxiciteit lijkt niet dosisafhankelijk te zijn. Er dient rekening te worden gehouden met alle potentiële factoren die verband houden met hepatotoxiciteit en afwijkende leverenzymwaarden voorafgaand aan de start van de behandeling met ketoconazol voordat een behandeling met ketoconazol wordt overwogen. Ketoconazol mag niet worden toegediend indien de leverenzymwaarden meer dan 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen, of indien de patiënt andere geneesmiddelen met een toxisch effect op de lever gebruikt. Er dient eenmaal per week een controle van de leverenzymen plaats te vinden gedurende de eerste maand van de behandeling en daarna maandelijks gedurende 6 maanden. Indien de gedetecteerde toename aan leverenzymen minder dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedraagt, dient de leverfunctie intensiever te worden gecontroleerd en dient de dagelijkse dosering met minimaal 200 mg te worden verlaagd. Indien de stijging van de leverenzymwaarden meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedraagt, dient de behandeling met ketoconazol onmiddellijk te worden gestaakt en niet opnieuw te worden geïntroduceerd vanwege het risico op ernstige levertoxiciteit.

Bijnierschorsinsufficiëntie

Bijnierschorsinsufficiëntie kan optreden bij patiënten die ketoconazol gebruiken zonder substitutietherapie met corticosteroïden ('alleen blokken'-behandeling) of in geval van onvoldoende substitutietherapie met glucocorticoïden (voor de patiënten met een 'blokken-en-vervangen'-behandeling). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op en geïnformeerd over de klachten en symptomen van hypocortisolisme (zoals zwakte, vermoeidheid, anorexie, misselijkheid, braken, hypotensie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie of hypoglykemie). Bijnierschorsinsufficiëntie kan worden gedetecteerd door periodieke klinisch onderzoeken en controle van de cortisolwaarden in het plasma, serum of speeksel. In geval van bijnierschorsinsufficiëntie dient de behandeling met Ketoconazole Esteve tijdelijk te worden gestaakt of de dosis te worden verminderd en indien nodig een substitutietherapie met corticosteroïden te worden toegevoegd.

Pediatrische patiënten

De frequentie van hepatotoxiciteit zou bij adolescenten hoger kunnen zijn dan bij volwassenen. In de literatuur ontwikkelden 2 van de 24 pediatrische patiënten die behandeld werden met ketoconazol ernstige hepatotoxiciteit. Een meisje van 14 jaar dat tweemaal daags met 200 mg ketoconazol werd behandeld voor de ziekte van Cushing vertoonde één maand later geelzucht, koorts, anorexie, misselijkheid en braken. De behandeling met ketoconazol werd gestaakt, maar haar toestand ging snel achteruit en ze overleed. Een meisje van 17 jaar werd behandeld met 1200 mg/dag ketoconazol voor een bijniercarcinoom met levermetastasen en had afwijkende leverfunctietests na 22 dagen. Na het staken van de behandeling met ketoconazol keerden de leverenzymen binnen 3 weken terug naar een normaal niveau (rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldingssysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor ketoconazol. De maximale dosering die is gebruikt voor de behandeling van het syndroom van Cushing bedraagt 1600 mg/dag.

In geval van een onbedoelde overdosis, bestaat de behandeling uit ondersteunende maatregelen. Binnen het eerste uur na inname kan er een maagspoeling worden uitgevoerd. Indien geschikt geacht kan er actieve kool gegeven worden.

In geval van klachten die duiden op bijnierschorsinsufficiëntie, dient behalve de algemene maatregelen om het geneesmiddel te elimineren en de absorptie ervan te verminderen, ook een dosis van 100 mg hydrocortison in één keer toegediend te worden samen met een infuus met zoutoplossing en glucose. De patiënt dient nauwkeurig bewaakt te worden: de bloeddruk en vloeistof- en elektrolytenbalans dient een aantal dagen te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: CORTICOSTEROÏDEN VOOR SYSTEMISCH GEBRUIK, anticorticosteroïden, ATC-code: H02CA03

Werkingsmechanisme

Ketoconazol is een steroïdogeneseremmer. Ketoconazol is een imidazoolderivaat en een krachtige remmer van cortisolsynthese omdat het enkele cytochroom-P450-enzymen in de bijniere remt. Ketoconazol remt primair de activiteit van 17 α -hydroxylase, maar het remt ook stappen van 11-hydroxylatie en bij hogere doseringen het P450_{scc}-enzym ('*cholesterol side-chain cleavage enzyme*'). Hierdoor remt ketoconazol de synthese van cortisol en aldosteron. Ketoconazol is ook een krachtige remmer van de androgeensynthese en remt de activiteit van C17-20-lyase in de bijniere en eveneens in Leydig-cellen.

Behalve het remmende effect op de bijniere, kan ketoconazol ook rechtstreeks effect hebben op corticotrofische tumorcellen bij patiënten met de ziekte van Cushing.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ketoconazol bij de behandeling van het syndroom van Cushing door alle oorzaken is beschreven in diverse gepubliceerde retrospectieve onderzoeken, reviews van grafieken en rapporten over individuele gevallen. Om de werkzaamheid van de behandeling te beoordelen, werd controle van de cortisolwaarden in serum/plasma of urine gebruikt in combinatie met het beoordelen van de klinische symptomen van het syndroom van Cushing. Er zijn ruim 800 patiënten behandeld met ketoconazol met verschillende behandelduur en modaliteiten. Ongeveer 200 patiënten werden langer dan 6 maanden behandeld en sommigen werden enkele jaren behandeld.

De hoeveelheid vrije cortisol in de urine (*urinary free cortisol* - UFC) werd bij ongeveer 50% van de patiënten die ketoconazol gebruikten genormaliseerd. De respons varieerde tussen 43% en 80%, afhankelijk van de onderzoeken en de criteria waarmee de respons werd gedefinieerd. Ongeveer 75% van de patiënten bereikte met ketoconazol een verlaging van meer dan 50% in de hoeveelheid vrije cortisol in de urine, in vergelijking met de hoeveelheid voor aanvang van de behandeling.

Combinatietherapie

Ketoconazol is als monotherapie gebruikt en als combinatietherapie met andere geneesmiddelen (voornamelijk samen met metyrapon) bij patiënten met ernstige aandoeningen, patiënten met onvoldoende respons op een enkele werkzame stof of bij patiënten waarbij een dosisvermindering van ten minste één van de geneesmiddelen vereist is om de behandeling te kunnen verdragen. Ketoconazol is ook gebruikt in combinatie met andere behandelingen, waaronder operaties en bestraling van de hypofyse. Over het algemeen bleek ketoconazol een werkzaam geneesmiddel voor het normaliseren van de cortisolwaarden bij alle oorzaken van het syndroom van Cushing en, indien goed verdragen, kan de behandeling met ketoconazol lang worden voortgezet.

Escape-fenomeen

Bij ongeveer 10 tot 15% van de patiënten die met ketoconazol werden behandeld, werd een escape-fenomeen waargenomen. Deze patiënten moesten langdurig klinisch en biochemisch worden gevolgd. Indien een dergelijk fenomeen optreedt, kan het nodig zijn de dosis verder te verhogen om de cortisolwaarden binnen het normale bereik te houden.

Gebruik bij de ziekte van Cushing

In de literatuur zijn er gegevens beschikbaar van 535 patiënten met de ziekte van Cushing die met ketoconazol werden behandeld en 13 rapporten over individuele gevallen. In een retrospectief onderzoek dat in verschillende centra in Frankrijk werd uitgevoerd, werden tussen 1995 en 2012 200 patiënten met de ziekte van Cushing gevolgd. Bij het laatste bezoek was de hoeveelheid vrije cortisol in de urine (UFC) van 78 patiënten (49,3%) onder controle, bij 37 patiënten (23,4%) was de UFC gedeeltelijk onder controle met een daling van minimaal 50% (zonder normalisering) en bij 43 patiënten (27,2%) was de UFC ongewijzigd. Bij de laatste follow-up waren de klinische symptomen verbeterd bij 74 van de 134 patiënten (55,2%), hadden 36 van de 90 patiënten (40%) hypertensie, 10 van de 26 patiënten (38,4%) hypokaliëmie en 23 van de 39 patiënten (59%) diabetes mellitus.

Gebruik bij ectopisch adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-syndroom

Er zijn gegevens beoordeeld van 91 patiënten met ectopisch ACTH-syndroom die behandeld werden met ketoconazol en 18 rapporten over individuele gevallen. Bij een Canadees onderzoek met 15 patiënten, vertoonden van de 12 evalueerbare patiënten 10 patiënten een vermindering in de hoeveelheid vrije cortisol in de urine, maar slechts vijf hadden een volledige resolutie met ketoconazol in doses van 400 tot 1200 mg/dag. Klinische verbetering van hypokaliëmie, metabole alkalose, diabetes mellitus en hypertensie trad op, zelfs indien een complete hormonale respons uitbleef.

Gebruik bij ACTH-onafhankelijk syndroom van Cushing

Gegevens van 17 patiënten met bijniertumoren en van 2 patiënten met primair nodulaire bijnierhyperplasie die behandeld werden met ketoconazol zijn beschikbaar in de literatuur, evenals 17 rapporten van individuele gevallen van patiënten met goedaardige of kwaadaardige tumoren of nodulaire bijnierhyperplasie en 2 gevallen van pediatrie patiënten met het syndroom van McCune-Albright. Na de start van de behandeling vertoonden de meeste patiënten verbetering van de klinische symptomen. Bij patiënten met bijnierschorscarcinoom was de verbetering van hypercortisolisme door ketoconazol in sommige gevallen slechts beperkt.

Pediatrie patiënten

Er zijn gegevens over 24 pediatrie patiënten met endogeen syndroom van Cushing beschikbaar in de literatuur, van wie 16 patiënten ouder waren dan 12 jaar en 8 patiënten jonger waren dan 12 jaar.

Bij pediatrie patiënten zorgde behandeling met ketoconazol voor normalisering van de hoeveelheid vrije cortisol in de urine en in de meeste gevallen voor klinische verbetering, waaronder herstel van de groeisnelheid en gonadale functie, normalisatie van de bloeddruk en de kenmerken van het syndroom van Cushing en gewichtsverlies. De doses die voor adolescenten ouder dan 12 jaar werden gebruikt, waren vergelijkbaar met de doses van volwassen patiënten met endogeen syndroom van Cushing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ketoconazol is een zwak tweebasische werkzame stof die derhalve zuur nodig heeft voor oplossing en absorptie. Na orale toediening van een enkele dosis van 200 mg tijdens een maaltijd, wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie van ongeveer 3,5 µg/ml binnen 1 tot 2 uur bereikt.

De C_{max} en AUC stijgen meer dan proportioneel met de dosis. Bij een stabiele toestand werden gemiddelde piekconcentraties van 1,7 µg/ml tot 15,6 µg/ml gemeld voor totale dagelijkse doses van 200 mg tot 1200 mg.

Distributie

In vitro is de plasma-eiwitbinding ongeveer 99%, met name met de albuminefractie. Ketoconazol wordt breed in de weefsels gedistribueerd, maar slechts een verwaarloosbaar gedeelte van de ketoconazol bereikt het hersenvocht.

Biotransformatie

Ketoconazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in een groot aantal inactieve metaboliëten. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat een rol speelt bij het metabolisme van ketoconazol.

De belangrijkste geïdentificeerde metabole routes zijn oxidatie en degradatie van de imidazool- en piperazineringen, oxidatieve O-dealkylatie en aromatische hydroxylatie.

Ketoconazol is een krachtige CYP3A4- en P-gp-remmer. Er is niet aangetoond dat ketoconazol het eigen metabolisme teweegbrengt.

Eliminatie

De plasma-eliminatie heeft twee fasen en een halfwaardetijd van 2 uur tijdens de eerste 10 uur en 8 uur daarna. De halfwaardetijd van ketoconazol neemt toe met de dosis en de behandelduur. Bij doses > 400 mg/dag is een halfwaardetijd van 3 tot 10 uur gemeld. Ongeveer 13% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine, waarvan 2 tot 4% onveranderd geneesmiddel is. De belangrijkste uitscheidingsroute is via de gal het spijsverteringskanaal in.

Speciale patiëntgroepen

Pediatrische patiënten

Op basis van beperkte gegevens lijken de farmacokinetische parameters (AUC, C_{max} en halfwaardetijd) van ketoconazol voor doseringen van 5 tot 10 mg/kg/dag, wat ongeveer overeenkomt met dagelijkse doses van 200 tot 800 mg, vergelijkbaar te zijn voor pediatrische en volwassen patiënten.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van ketoconazol verschilde niet significant bij patiënten met nierfalen in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Ouderen

Er is geen formele evaluatie van het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van ketoconazol uitgevoerd. Er zijn geen gegevens die wijzen op de noodzaak van een specifieke dosisaanpassing voor deze patiëntpopulatie.

In vitro gegevens geven aan dat ketoconazol een sterke remmer is van OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 en OCT2 en in mindere mate van OAT1 en BSEP. Remming van deze verschillende transporters in klinisch relevante concentraties van ketoconazol kan niet worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxicologische profiel van ketoconazol is vastgesteld door middel van langetermijnonderzoeken bij ratten en honden.

Fragiele en gebroken botten werden waargenomen bij ratten, maar niet bij andere soorten.

De effecten die werden waargenomen op de bijniëren en gonaden van ratten en honden waren consistent met de farmacologische werking van ketoconazol.

Bij ratten en honden werden na herhaalde toediening van ketoconazol verhoogde leverenzymen en histologische veranderingen in de lever gemeld, bestaand uit dosisgerelateerde accumulatie van lipofuscine in de hepatocyten.

Uit elektrofysiologische onderzoeken is gebleken dat ketoconazol het snel activerende component van de uitgestelde gerectificeerde kaliumstroom van het hart remt, de duur van het actiepotentiaal verlengt en het QT-interval kan verlengen. Er werden echter bij honden geen ECG-modificaties waargenomen bij dagelijkse doses tot en met 40 mg/kg, toegediend gedurende 12 maanden.

Ketoconazol was *in vitro* en *in vivo* niet genotoxisch. Het genotoxische potentieel is echter niet afdoende bepaald voor het voorgestelde doseringsschema bij de behandeling van endogeen syndroom van Cushing. Ketoconazol is niet carcinogeen.

In voortplantingsonderzoek had ketoconazol een negatieve invloed op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Doses van 25 mg/kg en hoger zorgden bij mannelijke ratten en honden voor afwijkingen in het sperma en bij ratten voor verminderde vruchtbaarheid. Bij doses tot en met 40 mg/kg had ketoconazol bij ratten geen effect op de vruchtbaarheid van de vrouwtjesratten, terwijl doses van 75 mg/kg en hoger het aantal zwangerschappen en het aantal implantatielocaties deed afnemen. Doses van 80 en 160 mg/kg remden de ovulatie bij niet-volwassen ratten. Bij ratten en konijnen is er bewijs van embryotoxiciteit en teratogeniciteit van ketoconazol bij doses van 40 mg/kg/dag en hoger. De waargenomen teratogene effecten waren voornamelijk afwijkingen aan het skelet, waaronder een gespleten verhemelte, brachydactylie, ectrodactylie en syndactylie. De behandeling van juveniele ratten gedurende 30 dagen, startend bij een leeftijd van 21 dagen vertraagde het begin van de puberteit. Effecten op de menselijke voortplanting kunnen niet worden uitgesloten.

Onderzoeken bij zwangere ratten en cavia's met ³H-ketoconazol duiden erop dat ketoconazol de placenta passeert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Povidon
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaaromstandigheden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrip van PVC/aluminium met 10 tabletten
De verpakking bevat 60 tabletten (6 doordrukstrips met 10 tabletten).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/965/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2014
Datum van laatste verlenging: 31 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie Bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
Een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toekenning van de handelsvergunning (Post-Authorisation Safety Study, PASS): een observationeel register in meerdere landen om klinische informatie te verzamelen over patiënten met het syndroom van Cushing die zijn blootgesteld aan ketoconazol (bij voorkeur gebruik makend van het bestaande Europees Register voor het syndroom van Cushing waar mogelijk), om patronen in het geneesmiddelgebruik te evalueren en de veiligheid (wat betreft hepatotoxiciteit en QT-verlenging) en werkzaamheid van ketoconazol vast te leggen.	Jaarlijks indienen

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletten
Ketoconazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg ketoconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/965/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ketoconazole Esteve

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

DOORDRUKSTRIP

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletten
Ketoconazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletten ketoconazol

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hierbij helpen door het te melden als u een bijwerking ervaart. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ketoconazole Esteve en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ketoconazole Esteve en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Ketoconazole Esteve is een medicijn dat de werkzame stof ketoconazol bevat met een anticorticosteroïde activiteit. Het wordt gebruikt voor de behandeling van endogeen syndroom van Cushing (waarbij het lichaam te veel cortisol aanmaakt) bij volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar.

Het syndroom van Cushing wordt veroorzaakt doordat de bijnieren te veel van het hormoon cortisol aanmaken. Ketoconazole Esteve kan de activiteit blokkeren van de enzymen die verantwoordelijk zijn voor de synthese van cortisol en daardoor de overproductie van cortisol door het lichaam verminderen. Hierdoor verbeteren de symptomen van het syndroom van Cushing.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit medicijn en/of voor antischimmelmiddelen op basis van imidazool. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U heeft leverproblemen.
- U bent zwanger.
- U geeft borstvoeding.
- U heeft last (gehad) van een onregelmatige hartslag.
- U gebruikt één of meer van de volgende medicijnen:
 - bepaalde medicijnen voor het verlagen van het cholesterol in het bloed: simvastatine, atorvastatine, lovastatine

- bepaalde hartmedicatie: eplerenon, dronedarone, disopyramide, felodipine, nisoldipine, ranolazine
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van malaria: kinidine, halofantrine
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van ernstige psychische stoornissen en ernstige depressie: pimozone, sertindol, lurasidon, quetiapine
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van allergieën: mizolastine
- dabigatran, een medicijn om de vorming van bloedpropjes te voorkomen
- bepaalde slaapmiddelen en medicijnen tegen angsten: triazolam, alprazolam, midazolam (via de mond)
- bepaalde medicijnen bij migraineaanvallen: dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine en methylergometrine (methylergonovine)
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van kanker: irinotecan, everolimus
- sirolimus: gebruikt om te voorkomen dat het lichaam een getransplanteerde nier afstoot
- tolvaptan, gebruikt voor een specifieke aandoening: het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon
- vardenafil bij mannen ouder dan 75 jaar, vardenafil is een medicijn voor de behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van HIV: saquinavir/ritonavir, saquinavir
- methadon: een medicijn bij de behandeling van drugsverslaving.
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van langdurige (chronische) hepatitis C (een infectieziekte die van invloed is op de lever, veroorzaakt door het hepatitis C-virus): Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)
- Bij patiënten met een nierziekte:
 - colchicine: een medicijn voor de behandeling van jicht
 - fesoterodine en solifenacine: medicijnen om de symptomen van een overactieve blaas te behandelen
 - telitromycine en claritromycine: medicijnen voor de behandeling van infecties.

Gebruik Ketoconazole Esteve niet als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker voordat u Ketoconazole Esteve gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Leveraandoening

Neem contact op met uw arts als u een leveraandoening heeft (gehad). U moet weten dat uw leverenzymen regelmatig worden onderzocht voordat de behandeling wordt gestart, een keer per week in de eerste maand na het begin van de behandeling met Ketoconazole Esteve en daarna elke maand gedurende 6 maanden vanwege het risico op ernstige leververgiftiging. De leverenzymen worden daarna opnieuw gecontroleerd als uw arts uw dagelijkse dosis ketoconazol verhoogt. **U moet onmiddellijk stoppen met de behandeling en contact opnemen met uw arts als u zich onwel voelt of symptomen ervaart zoals gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken (overgeven), vermoeidheid, geelzucht, buikpijn of donkere urine.**

Specifiek doseringsschema

Als u tegelijk behandeld wordt met Ketoconazole Esteve en een substitutietherapie met glucocorticoïden, moet uw arts u vertellen hoe u de dosis van de glucocorticoïden kunt aanpassen als u stress heeft, een operatie ondergaat of een infectie heeft. Bovendien moet u een noodgevalkaart ontvangen en altijd een noodset glucocorticoïden bij u hebben.

Bijnierfunctie

Uw bijnierfunctie wordt regelmatig gecontroleerd. Dit is standaard bij de follow-up van de behandeling voor het syndroom van Cushing, omdat er tijdens deze behandeling bijnierschorsinsufficiëntie kan optreden. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u symptomen heeft zoals zwakte, vermoeidheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken (overgeven) of lage bloeddruk.

Hartaandoeningen

Ketoconazole Esteve kan uw hartslag veranderen en dit kan ernstig zijn. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u hartkloppingen of een onregelmatige hartslag krijgt tijdens de behandeling.**

Gelijktijdige ontstekings- of auto-immuunziekten

Vertel het uw arts als u een auto-immuunziekte heeft. U wordt dan extra goed gecontroleerd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit medicijn wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar omdat er weinig gegevens bekend zijn over het gebruik ervan bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Ketoconazole Esteve nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. **Er zijn medicijnen die niet gelijk met Ketoconazole Esteve mogen worden gebruikt (zie rubriek 2).** Vraag uw arts of apotheker om meer informatie als u Ketoconazole Esteve tegelijk met andere medicijnen gebruikt.

Medicijnen die de werking van Ketoconazole Esteve kunnen beïnvloeden zijn onder andere:

- pasireotide (een ander medicijn dat wordt gebruikt voor de behandeling van een subgroep van het syndroom van Cushing) omdat dit kan leiden tot ernstige bijwerkingen bij patiënten met hartziekten.
- medicijnen die via de mond worden ingenomen die het vormen van bloedstolsels voorkomen: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol, warfarine en overige cumarine-achtige medicijnen
- HIV-medicijnen zoals maraviroc, indinavir, nevirapine, ritonavir
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van kanker, zoals vinca-alkaloïden, busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paclitaxel, vincristine, vinblastine, cabozantinib, dabrafenib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van infecties: rifabutine, telitromycine, rifampicine, isoniazide, claritromycine, isavuconazol
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van diabetes (suikerziekte): repaglinide, saxagliptine, tolbutamide
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van psychische stoornissen: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboxetine, risperidon
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van hartziekten: verapamil, digoxine, nadolol, aliskiren
- bepaalde medicijnen voor de behandeling van epilepsie: carbamazepine, fenytoïne
- bepaalde glucocorticoiden, zoals budesonide, fluticason, dexamethason, methylprednisolon, ciclesonide
- bepaalde sterke pijnstillers (narcotica) zoals alfentanil, fentanyl, buprenorfine (injectie of onder de tong), oxycodon
- bepaalde medicijnen bij misselijkheid en braken: domperidon, aprepitant
- naloxegol (medicijn voor de behandeling van verstopping specifiek veroorzaakt door sterke pijnmedicijnen)
- solifenacine, fesoterodine bij patiënten met een verminderde nierfunctie
- overige medicijnen: sildenafil, tolterodine, mitotaan, praziquantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (via een injectie), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinacalcet, tacrolimus, ebastine, ciclosporine, colchicine

Er moet minimaal 2 uur zitten tussen het innemen van Ketoconazole Esteve en het innemen van maagzuurremmers (zoals aluminiumhydroxide) en andere medicijnen bij maagzuurproblemen (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?').

Ketoconazole Esteve en alcohol

U mag geen alcohol gebruiken tijdens de behandeling met ketoconazol.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Gebruik dit medicijn niet tijdens de zwangerschap. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Geef uw baby geen borstvoeding als u Ketoconazole Esteve gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn meldingen geweest van duizeligheid of sufheid tijdens de behandeling met Ketoconazole Esteve. Rijd niet en bedien geen machines als u last heeft van deze symptomen.

Ketoconazole Esteve bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, moet u contact met uw arts opnemen voordat u dit medicijn gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

De behandeling moet worden gestart en bewaakt door een arts met ervaring op het gebied van endocrinologie.

Gebruik dit medicijn altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De arts onderzoekt uw bloed voordat u met de behandeling begint en regelmatig tijdens de behandeling om eventuele afwijkingen op te sporen en om het cortisolniveau te meten. De dosis wordt aangepast aan uw toestand om een normaal cortisolniveau te herstellen.

De aanbevolen startdosis is meestal 600 mg per dag, oraal (via de mond) in te nemen (3 tabletten per dag in 3 keer). Er kan een dagelijkse dosis van 400 mg per dag (2 tabletten) tot 1200 mg per dag (6 tabletten), oraal (via de mond) in te nemen in 2 tot 3 aparte giften nodig zijn om uw normale cortisolniveau te herstellen.

Heeft u te veel van dit medicijn gebruikt?

Als u meer dan de voorgeschreven dosis Ketoconazole Esteve heeft ingenomen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bent u vergeten dit medicijn in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan zo snel mogelijk alsnog in. Ga daarna door volgens het voorgeschreven schema. U mag de voorgeschreven dosis niet zelf aanpassen.

Als u stopt met het gebruik van dit medicijn

Als u uw behandeling met Ketoconazole Esteve onderbreekt, kan uw cortisolniveau weer stijgen en kunnen uw symptomen terugkomen. Stop daarom niet met het gebruiken van Ketoconazole Esteve totdat uw arts zegt dat u mag stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. U kunt leverproblemen krijgen (dit komt bij 1 op de 1.000 mensen voor).

Stop met het gebruik van Ketoconazole Esteve en neem meteen contact op met uw arts als u één of meer van de volgende symptomen krijgt:

- langdurige, ernstige hoofdpijn of wazig zien
- ernstig gebrek aan eetlust (anorexie)
- gewichtsverlies (afvallen)
- misselijkheid of braken (overgeven)
- abnormale vermoeidheid of koorts
- maagpijn
- spierzwakte
- gele verkleuring van de huid of van het oogwit

- abnormaal donkere urine of bleke ontlasting

Bijnierschorsinsufficiëntie komt vaak voor en deze bijwerking kan ernstig zijn. Ketoconazole Esteve kan tijdelijk de hoeveelheid hormonen verlagen die door uw bijnieren worden geproduceerd (cortisol) tot onder de normale waarden, maar uw arts kan dit corrigeren met speciale hormoonmedicijnen of door de dosis Ketoconazole Esteve aan te passen. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u symptomen heeft zoals zwakte, vermoeidheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken (overgeven) of lage bloeddruk.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen bij meer dan 1 op de 10 mensen voor):

- Verhoogd aantal leverenzymen in het bloed

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen bij maximaal 1 op de 10 mensen voor):

- Misselijkheid
- Buikpijn
- Braken (overgeven)
- Diarree
- Huidreacties (jeuk, uitslag)

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen bij maximaal 1 op de 100 mensen voor):

- Allergische reacties, in zeldzame gevallen ernstig
- Verandering in laboratoriumwaarden
- Verminderd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Slaperigheid
- Huidreacties (netelroos)
- Haaruitval
- Vermoeidheid

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (komen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen voor):

- Koorts

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Slapeloosheid
- Nervositeit
- Intolerantie voor alcohol
- Gebrek aan eetlust of meer eetlust
- Hoofdpijn
- Tintelend of prikkelend gevoel
- Afkeer van licht
- Bloedneus
- Dyspepsie (problemen met de spijsvertering)
- Flatulentie (winderigheid)
- Verkleuring van de tong
- Droge mond
- Verstoorde smaak
- Rode, uitgedroogde of jeukende huid
- Gevoeligheid voor licht (sterkere reactie op zonlicht: roodheid, jeuk, uitslag)
- Myalgie (spierpijn)
- Artralgie (pijn in de gewrichten)
- Menstruatiestoornissen
- Azoöspermie (geen zaadcellen in het sperma)
- Erectiestoornissen
- Gynaecomastie (vergroot borstweefsel bij mannen)
- Perifeer oedeem (opzwellen van de armen en benen)
- Malaise
- Opvliegers
- Voorbijgaande vermindering van testosteron, een mannelijk hormoon (androgeen) dat door het lichaam wordt aangemaakt, voornamelijk in de testikels

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem**

zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Dit medicijn vereist geen speciale bewaaromstandigheden.
- Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is ketoconazol. Elke tablet bevat 200 milligram ketoconazol.
- De andere stoffen in dit medicijn zijn maïszetmeel, lactosemonohydraat (zie rubriek 2), povidon, microkristallijne cellulose, colloïdaal silicium en magnesiumstearaat

Hoe ziet Ketoconazole Esteve eruit en wat zit er in een verpakking?

Ketoconazole Esteve is verkrijgbaar in verpakkingen van 60 tabletten.

De tablet is gebroken wit tot licht crèmekleurig, rond, diameter van 10 mm, biconvex.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Esteve Pharmaceuticals S.A.

aceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spanje

+ 34 93 446 60 00

Fabrikant

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

Frankrijk

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Polen

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit medicijn kunt u vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.