

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg ketokonazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 19 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Gråhvit til lys kremfarget, rund, 10 mm diameter, bikonveks.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Ketoconazole HRA er indisert til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne og ungdom over 12 år.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av leger som har erfaring innen endokrinologi eller indremedisin og relevant utstyr for overvåking av biokjemiske responser, siden dosen må justeres for å oppfylle pasientensterapeutiske behov, basert på normaliseringen av kortisonnivåer.

#### Dosering

##### *Initiering*

Anbefalt dose ved initiering hos voksne og ungdom er 400–600 mg/døgn tatt oralt i to eller tre oppdelte doser, og denne dosen kan økes raskt til 800–1200 mg/døgn i to eller tre oppdelte doser.

Når behandlingen initieres, skal fritt kortisol i urin i løpet av døgnet kontrolleres med noen dagers/ukers mellomrom.

##### *Dosejustering*

Daglig dose av ketokonazol skal justeres periodisk på individuelt grunnlag i den hensikt å normalisere fritt kortisol i urin og/eller plasmakortisolnivåer.

- En doseøkning på 200 mg/døgn hver 7. til 28. dag kan overveies hvis fritt kortisol i urin og/eller plasmakortisolnivåer er over normalområdet, så lenge dosen tolereres av pasienten.
- En vedlikeholdsdose fra 400 mg/døgn til en maksimumsdose på 1200 mg/døgn tatt oralt i 2 til 3 oppdelte doser kan kreves for å gjenopprette normale kortisolnivåer. I de fleste publikasjoner varierte vedlikeholdsdosen varierer mellom 600 mg/døgn og 800 mg/døgn.

- Når den effektive dosen av ketokonazol er etablert, kan overvåkning av fritt kortisol i urin og/eller plasmakortisolnivåer utføres hver 3. til 6. måned (se pkt. 4.4).
- Ved binyreinsuffisiens og avhengig av hendelsens alvorlighetsgrad, skal dosen av ketokonazol reduseres med minst 200 mg/døgn, eller behandlingen skal seponeres midlertidig og/eller en kortikosteroidbehandling tilføyes til hendelsens forsvinner. Ketokonazol kan deretter initieres på nytt ved en lavere dose (se pkt. 4.4).
- Behandling med ketokonazol kan stanses brått uten behov for progressiv dosereduksjon når en endring av den terapeutiske strategien (f.eks. kirurgi) er ønsket.

### *Overvåkning av leverfunksjon*

Før behandlingen startes, er det obligatorisk:

- å måle leverenzymer (ASAT, ALAT, gamma GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin
- å informere pasientene om risikoen for hepatotoksisitet, inkludert at de må stanse behandlingen og kontakte lege øyeblikkelig hvis de ikke føler seg vel eller får symptomer som anoreksi, kvalme, oppkast, utmattelse, gulsott, abdominalsmerter eller mørk urin. Hvis disse oppstår, skal behandlingen stanses øyeblikkelig og leverfunksjonstester utføres.

Grunnet den kjente hepatotoksisiteten til ketokonazol, må ikke behandlingen initieres hos pasienter med leverenzymer over 2 ganger den øvre normalgrensen (se pkt. 4.3).

Under behandlingen:

- nøye klinisk oppfølging må utføres
- måling av leverenzymer (ASAT, ALAT, gamma GT og alkalisk fosfatase) og bilirubin skal utføres ved hyppige intervaller:
  - o ukentlig i én måned etter initiering av behandlingen
  - o deretter månedlig i 6 måneder
  - o ukentlig i én måned når dosen økes.

Ved en økning av leverenzymer under 3 ganger den øvre normalgrensen, skal hyppigere overvåkning av leverfunksjonstester utføres, og døgndosen skal reduseres med minst 200 mg.

Ved en økning av leverenzymer tilsvarende 3 ganger eller mer enn den øvre normalgrensen, skal ketokonazol seponeres øyeblikkelig, og skal ikke initieres igjen grunnet risikoen for alvorlig hepatotoksisitet. Ketokonazol skal seponeres øyeblikkelig hvis det utvikles kliniske symptomer på hepatitt.

Ved langvarig behandling (over 6 måneder):

Selv om hepatotoksisitet som regel observeres ved initiering av behandlingen og i løpet av de første seks behandlingsmånedene, skal overvåkning av leverenzymer utføres under medisinske kriterier. Som en forholdsregel, hvis dosen økes etter de første seks behandlingsmånedene, skal overvåkning av leverenzymer gjentas ukentlig i én måned.

### *Doseringsregimer for vedlikeholdsbehandling*

Etterfølgende vedlikeholdsbehandling kan administreres på en av to måter:

- Kun blokker-regime: vedlikeholdsdosen av ketokonazol kan fortsettes som beskrevet ovenfor;
- Blokker og erstatt-regime: vedlikeholdsdosen av ketokonazol skal økes ytterligere med 200 mg, og samtidig substitusjonsbehandling med kortikosteroider skal tilføyes (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre pasienter*

Data på bruk av ketokonazol hos pasienter over 65 år er begrenset, men det finnes ingen holdepunkter for å antyde at en spesifikk dosejustering er påkrevd hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Selv om data er begrenset, er farmakokinetikken til ketokonazol ikke signifikant ulik hos pasienter med nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner, og ingen spesifikke dosejusteringer er anbefalt i denne populasjonen.

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ketokonazole er kontraindisert hos pasienter med akutt eller kronisk nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Behandlingen må ikke initieres for pasienter med leverenzymverdier høyere enn 2 ganger øvre grense for de normale.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Ketoconazole HRA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor imidazolantimykotika
- Akutt eller kronisk leversykdom og/eller hvis nivået av leverenzymmer før behandling er over to ganger den øvre normalgrensen (se pkt. 4.2 og 4.4)
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)
- Medfødt eller dokumentert ervervet QTc-forlengelse
- Samtidig behandling med noen av følgende legemidler som kan føre til interaksjon og mulige livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5):
  - o CYP3A4-metaboliserte HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin og lovastatin) grunnet økt risiko for skjelettmuskeltoksisitet, deriblant rhabdomyolyse
  - o eplerenon grunnet økt risiko for hyperkalemi og hypotensjon
  - o substanser som kan oppnå økte plasmakonsentrasjoner og ha potensiale for QT-forlengelse: metadon, disopyramid, kinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sakinavir (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger i døgnet), ranolazin, mizolastin, halofantrin
  - o dabigatran grunnet økt blødningsrisiko
  - o triazolam, oral midazolam og alprazolam grunnet potensialet for forlenget eller økt bedøvende effekt og respirasjonsdepresjon
  - o ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin og metylergometrin (metylergonovin) grunnet økt risiko for ergotisme og andre alvorlige vasospastiske bivirkninger
  - o lurasidon
  - o kvetiapin grunnet økt risiko for toksisitet
  - o telitromycin og klaritromycin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon grunnet økt risiko for hepatotoksisitet og forlenget QT-intervall
  - o felodipin, nisoldipin grunnet økt risiko for ødem og kongestiv hjertesvikt
  - o kolkisin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon grunnet økt risiko for alvorlige bivirkninger
  - o irinotekan grunnet endret metabolisme av dette legemidlet

- everolimus, sirolimus (også kalt rapamycin) grunnet økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene
- vardenafil hos menn over 75 år grunnet den økte risikoen for bivirkninger
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) grunnet den økte risikoen for bivirkninger
- fesoterodin og solifenacin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon
- tolvaptan, som brukes mot en spesifikk sykdom kalt SIADH, feilaktig utskilling av antidiuretisk hormon (ADH)

Listen ovenfor er ikke en komplett liste over sammensetninger som kan medføre interaksjon med ketokonazol og potensielt livstruende reaksjoner.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Overvåkning av leverfunksjon

Leverenzymmer skal overvåkes hos alle pasienter som får ketokonazol. Grunnet risikoen for alvorlig hepatotoksisitet er nøye oppfølging av pasienter nødvendig (se pkt. 4.2).

##### Overvåkning av binyrefunksjon

Nyrefunksjonen skal overvåkes ved jevne mellomrom siden binyreinsuffisiens kan oppstå under behandling når det foreligger relativ kortisolmangel grunnet et økt glukokortikoidbehov (f.eks. ved stress, kirurgi eller infeksjon), og/eller ved overbehandling med ketokonazol (for pasientene behandlet med et kun blokkering-regime), eller hvis behandlingen med glukokortikoid er utilstrekkelig (for pasientene behandlet med et blokker-og-erstatt-regime). Kortisolnivåene i serum eller plasma og/eller spytt og/eller nivåene av fritt kortisol i urin skal overvåkes, minst innen én uke etter initiering av ketokonazol, og deretter periodisk. Når nivåene av fritt kortisol i urin og kortisolnivåene i serum/plasma er normalisert eller nær målet, og den effektive dosen av ketokonazol er etablert, kan overvåkning utføres hver 3. til 6. måned (se pkt. 4.2 for dosejustering ved binyreinsuffisiens).

Alle pasienter skal overvåkes og informeres om tegnene og symptomene forbundet med hypokortisolisme (f.eks. svakhet, utmattelse, anoreksi, kvalme, oppkast, vekttap, hypotensjon, hyponatremi, hyperkalemi og/eller hypoglykemi).

Hvis kliniske symptomer tyder på binyreinsuffisiens, skal kortisolnivåene måles, og ketokonazol skal seponeres midlertidig eller dosen reduseres. Om nødvendig skal kortikosteroidsubstitusjon initieres. Ketokonazol kan deretter gjenopptas ved en lavere dose (se pkt. 4.2).

##### Blokker og erstatt-regime

Pasienter behandlet med et blokker og erstatt-regime skal få opplæring i å justere sin dose med glukokortikoidsubstitusjonsbehandling under stressende forhold (se pkt. 4.2). I tillegg skal de få et nødkort og få tildelt et nødglukokortikoidsett.

##### Overvåkning av QTc-intervallet

Overvåkning for en effekt på QTc-intervallet er anbefalt. En EKG skal utføres.

- Før initiering av ketokonazol
- Innen en uke etter start av behandlingen
- Som klinisk indikert deretter.

Ved samtidig administrasjon av et legemiddel som er påvist å øke QTc-intervallet (se pkt. 4.5), anbefales EKG-overvåkning.

## Prevensjon

Kvinner må få omfattende informasjon om prevensjon av graviditet. Som et minimumskrav må kvinner i fertil alder bruke en effektiv prevensjonsmetode (se pkt. 4.6).

## Redusert surhet i magesekken

Absorpsjon reduseres når surhet i magesekken reduseres. Syrenøytraliserende legemidler (f.eks. aluminiumhydroksid) skal ikke administreres i minst 2 timer etter inntak av ketokonazol. Hos pasienter med aklorhydri, for eksempel enkelte aids-pasienter og pasienter som bruker syresekresjonshemmende legemidler (f.eks. H<sub>2</sub>-antagonister, protonpumpehemmere), anbefales det å administrere ketokonazol med en syrlig drikk, f.eks. coladrikk, appelsinjuice.

Hvis syresekresjonshemmende legemidler tilsettes i eller fjernes fra det samtidige legemidlet, skal ketokonazoldosen justeres i samsvar med kortisolnivåene.

## Potensiell interaksjon med legemidler

Ketokonazol har høyt potensiale for klinisk viktige legemiddelinteraksjoner.

Ketokonazol metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Samtidig administrasjon av potente enzyminduktorer av CYP3A4 kan redusere biotilgjengeligheten av ketokonazol. En evaluering av samtidige legemidler skal utføres ved initiering av ketokonazolbehandling, siden ketokonazol er en kjent sterk CYP3A4-hemmer. Se preparatomtalen for samtidig brukte legemidler for anbefalinger angående samtidig administrasjon med sterke CYP3A4-hemmere.

Ketokonazol er en potent hemmer av CYP3A4: Hemming av CYP3A4 med ketokonazol kan øke pasienters eksponering for en rekke legemidler som metaboliseres via dette enzymatiske systemet (se pkt. 4.5).

Ketokonazol er også en potent hemmer av P-gp: Hemming av P-gp med ketokonazol kan øke pasienters eksponering for legemidler som er P-gp-substrater (se pkt. 4.5).

CYP3A4-metaboliserte og/eller P-gp-substrater som er påvist å forlenge QT-intervallet kan være kontraindisert eller ikke anbefalt på grunnlag av den observerte eller forventede virkningen med ketokonazol (dvs. økt plasmakonsentrasjon, AUC, C<sub>max</sub> for legemidlene) og de kjente terapeutiske marginene for legemidlene. Noen kombinasjoner kan føre til økt risiko for ventrikulære takyarytmier, deriblant forekomst av torsade de pointes, en potensielt fatal arytmi (se tabell 1, interaksjoner og anbefalinger for samtidig administrasjon, pkt. 4.5).

## Bruk med hepatotoksiske legemidler

Samtidig administrasjon av ketokonazol og andre legemidler som er påvist å ha potensiell hepatotoksisk effekt (f.eks. paracetamol) er ikke anbefalt, siden kombinasjonen kan medføre økt risiko for leverskade.

## Bruk med pasireotid

Samtidig administrasjon av ketokonazol og pasireotid er ikke anbefalt, siden kombinasjonen kan føre til QT-forlengelse hos pasienter med kjente hjerterytmeforstyrrelser (se pkt. 4.5).

## Samtidige inflammatoriske/autoimmune lidelser

Forverring eller utvikling av inflammatoriske/autoimmune lidelser er beskrevet etter remisjon av Cushings syndrom, inkludert etter behandling med ketokonazol. Pasienter med Cushings syndrom og samtidige inflammatoriske/autoimmune lidelser skal overvåkes etter normalisering av kortisolniver på ketokonazol.

## Alkohol

Pasienter skal frarådes å drikke alkohol under behandlingen (se pkt. 4.5).

## Advarsler angående hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig behandling med legemidler som er kontraindisert under behandling med ketokonazol og kan føre til mulige livstruende bivirkninger

- CYP3A4-metaboliserte HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. simvastatin, atorvastatin og lovastatin) grunnet økt risiko for skjelettmuskeltoksisitet, deriblant rhabdomyolyse
- eplerenon grunnet økt risiko for hyperkalemi og hypotensjon
- substanser som kan oppnå økte plasmakonsentrasjoner og ha potensiale for QT-forlengelse: metadon, disopyramid, kinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sakinavir (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger i døgnet), ranolazin, mizolastin, halofantrin
- dabigatran grunnet økt blødningsrisiko
- triazolam, oral midazolam og alprazolam grunnet potensialet for forlenget eller økt bedøvende effekt og respirasjonsdepresjon
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin og metylergometrin (metylergonovin) grunnet økt risiko for ergotisme og andre alvorlige vasospastiske bivirkninger
- lurasidon
- kvetiapin grunnet økt risiko for toksisitet
- telitromycin og klaritromycin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon grunnet økt risiko for hepatotoksisitet og forlenget QT-intervall
- felodipin, nisoldipin grunnet økt risiko for ødem og kongestiv hjertesvikt
- kolkisin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon grunnet økt risiko for alvorlige bivirkninger
- irinotekan grunnet endret metabolisme av dette legemidlet
- everolimus, sirolimus (også kalt rapamycin) grunnet økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene
- vardenafil hos menn over 75 år grunnet den økte risikoen for bivirkninger
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) grunnet den økte risikoen for bivirkninger
- fesoterodin og solifenacin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon
- tolvaptan, som brukes mot en spesifikk sykdom kalt SIADH, feilaktig utskilling av antidiuretisk hormon (ADH)

Listen ovenfor er ikke en komplett liste over sammensetninger som kan medføre interaksjon med ketokonazol og potensielt livstruende reaksjoner.

Legemidler som påvirker absorpsjonen av ketokonazol

Legemidler som påvirker surhet i magesekken kan redusere absorpsjonen av ketokonazol (se pkt. 4.4).

Effekter av andre legemidler på metabolismen av ketokonazol

Ketokonazol metaboliseres hovedsakelig av cytokrom CYP3A4.

Enzyminduserende legemidler, for eksempel rifampicin, rifabutin, karbamazepin, ioniazid, nevirapin, mitotan og fenytoin kan redusere biotilgjengeligheten av ketokonazol betydelig. Bruk av ketokonazol med potente enzyminduktorer er ikke anbefalt.

Potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. antivirale legemidler som ritonavir, ritonavir-boostet darunavir og ritonavir-boostet fosamprenavir) kan øke biotilgjengeligheten av ketokonazol. Disse legemidlene skal brukes med forsiktighet når de administreres med ketokonazol, og pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på binyreinsuffisiens. Dosen med ketokonazol skal justeres deretter.

#### Effekter av ketokonazol på metabolismen av andre legemidler

- Ketokonazol er en potent hemmer av CYP3A4 og kan hemme metabolismen av legemidler metaboliseres av dette enzymet. Dette kan føre til en økning og/eller forlengelse av effektene deres, inkludert bivirkninger.
- *In vitro* data indikerer at ketokonazol er en hemmer av CYP1A2 og ikke en signifikant hemmer av CYP 2A6 og 2E1. Ved klinisk relevante konsentrasjoner kan ikke hemming av CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 og 2D6 av ketoconazol utelukkes.
- Ketokonazol kan hemme transporten av legemidler via P-gp, hvilket kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene.
- Ketokonazol hemmer BCRP (brystkreftræsistensprotein) i *in vitro*-studier. Data om hemming indikerer at risikoen for interaksjon med BCRP-substrater ikke kan utelukkes på systemisk nivå med svært høye doser av ketokonazol. Ketokonazol kan imidlertid være en hemmer av BCRP ved intestinallyt nivå ved klinisk relevante konsentrasjoner. Med tanke på den raske absorpsjonen av ketokonazol, skal inntak av BCRP-substrater utsettes i 2 timer etter ketokonazolinntak.

Tabell 1 Interaksjoner og anbefalinger for samtidig administrasjon.

Interaksjoner mellom ketokonazol og andre legemidler er oppført i tabellen nedenfor (økning er indikert som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔"). Gradene av interaksjon nevnt nedenfor er ikke absolutte verdier, og kan avhenge av den administrerte ketokonazoldosen, dvs. mange resultater rapporteres etter en ketokonazoldose på 200 mg og en sterkere interaksjon kan forventes ved en høyere dose og/eller et kortere doseringsintervall. Den følgende listen er ikke en komplett liste over interaksjoner mellom ketokonazol og andre legemidler.

Legemiddel etter terapeutisk område	Forventet effekt på legemiddelnivåer	Anbefaling for samtidig administrasjon
<b>Opioidanalgetika</b>		
Metadon	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av metadon	Kontraindisert grunnet den økte risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert QT-forlengelse og torsade de pointes, eller respirasjons- eller CNS-depresjon (se pkt. 4.3).
Intravenøst og sublinguallt buprenorfin	Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,7 ganger	Nøye overvåkning. Buprenorfindosen skal justeres deretter.
Alfentanil, fentanyl	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av alfentanil og fentanyl	Nøye overvåkning av bivirkninger (respirasjonsdepresjon, sedasjon) er anbefalt. Det kan være nødvendig å redusere dosen med alfentanil og fentanyl.
Oksykodon	↑ i plasmakonsentrasjoner av oksykodon er observert	Nøye overvåkning. Oksykodondosen kan justeres.



Legemiddel etter terapeutisk område	Forventet effekt på legemiddelnivåer	Anbefaling for samtidig administrasjon
<b>Antiarytmika</b>		
Disopyramid Kinidin	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av disopyramid og kinidin	Kontraindisert grunnet risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert QT-forlengelse (se pkt. 4.3).
Dronedaron	Gjentatte doser med 200 mg ketokonazol daglig førte til en 17-gangers økning av dronedaroneksponering	
Digoksin	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av digoksin	Nøye overvåkning of digoksinnivåer er anbefalt.
<b>Antikoagulasjonsmidler og platehemmere</b>		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 2,5 ganger	Kontraindisert grunnet økt blødningsrisiko (se pkt. 4.3).
Rivaroksaban	Rivaroksaban: AUC: ↑ 2,6 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,7 ganger	Ikke anbefalt grunnet økt blødningsrisiko.
Apiksaban	Apiksaban: AUC: ↑ 2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,6 ganger	Ikke anbefalt på grunn av økt blødningsrisiko.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2 ganger  Den samlede farmakologiske aktiviteten til cilostazol øker 35 % ved samtidig administrasjon med ketokonazol.	Nøye overvåkning En cilostazoldose på 50 mg to ganger daglig anbefales i kombinasjon med Ketoconazole HRA.
Warfarin og andre kumarinlignende legemidler	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av warfarin.	Nøye overvåkning Overvåkning av INR (internasjonal normalisert ratio) er anbefalt.
Edoksaban	AUC: ↑ 1,8 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,8 ganger	Dosen av edoksaban må reduseres hvis det brukes samtidig med ketokonazol; se preparatomtalen for edoksaban.
<b>Antikonvulsiva</b>		
Karbamazepin Fenytoin	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av karbamazepin og fenytoin  Potensiell ↓ i plasmakonsentrasjoner av ketokonazol forventes. (CYP3A-enzyminduksjon)	Ikke anbefalt. (Se også "Effekter av andre legemidler på metabolismen av Ketoconazole HRA").
<b>Antidiabetika</b>		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,2 ganger	Nøye overvåkning. Dosejustering av repaglinid kan være nødvendig.
Saksagliptin	Saksagliptin: AUC: ↑ 2,5 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,6 ganger Forbundet med en reduksjon av tilsvarende verdier for den aktive metabolitten.	Nøye overvåkning. Dosejustering av saksagliptin kan være nødvendig.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7 ganger	Nøye overvåkning. Dosejustering av tolbutamid kan være nødvendig.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Forventet effekt på legemiddelnivåer</b>	<b>Anbefaling for samtidig administrasjon</b>
<b><i>Antiinfektiva</i></b>		
Rifabutin Rifampicin Isoniazid	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av rifabutin. Potensiell ↓ i plasmakonsentrasjoner av ketokonazol forventes. (CYP3A4-enzyminduksjon)	Ikke anbefalt. (Se også "Effekter av andre legemidler på metabolismen av Ketoconazole HRA")
Telitromycin Klaritromycin	Telitromycin: AUC: ↑ 2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,5 ganger Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av klaritromycin	Ikke anbefalt. Kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon grunnet risikoen for forlengelse av QT-intervall og alvorlige hepatiske bivirkninger (se pkt. 4.3).
Isavukonazol	AUC: ↑ 5 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,1 ganger	Ikke anbefalt på grunn av økt risiko for bivirkninger av isavukonazol; se preparatomtalen for isavukonazol.
Prazikvantel	↑ i plasmakonsentrasjoner av prazikvantel er observert	Nøye overvåking. Dosejustering av prazikvantel kan være nødvendig.
<b><i>Legemidler mot migrene</i></b>		
Ergotalkaloider, for eksempel dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metylergometrin (metylergonovin)	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av ergotalkaloider	Kontraindisert grunnet økt risiko for ergotisme og andre alvorlige vasospastiske bivirkninger (se pkt. 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 2,7 ganger	Ikke anbefalt.
<b><i>Antineoplastika</i></b>		
Irinotekan	Irinotekan: AUC: ↑ 2,1 ganger	Kontraindisert grunnet endret metabolisme av dette legemidlet (se pkt. 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Kabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,5 ganger Lapatinib: AUC: ↑ 3,6 ganger Nilotinib: AUC: ↑ 3,0 ganger Erlotinib: AUC: ↑ 1,9 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,7 ganger Dasatinib ↑ i plasmakonsentrasjoner av dasatinib er observert Dabrafenib AUC: ↑ 1,7 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,3 ganger Kabozantinib AUC: ↑ 1,4 ganger C <sub>max</sub> : ↔	Ikke anbefalt grunnet risikoen for økt eksponering for disse legemidlene og QT-forlengelse.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Forventet effekt på legemiddelnivåer</b>	<b>Anbefaling for samtidig administrasjon</b>
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 29 ganger	Ikke anbefalt siden det kan øke den ibrutinibrelaterte toksisiteten.
Krizotinib	Krizotinib AUC: ↑ 3,2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,4 ganger	Ikke anbefalt grunnet risiko for forlengelser av QT-intervallet og alvorlige leverbivirkninger.  Overvåking av QT-forlengelsen ved samtidig administrasjon.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Kabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4 ganger Imatinib: AUC: ↑ 1,4 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,3 ganger ↑ i plasmakonsentrasjoner av docetaxel er observert Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av busulfan Kabazitaxel AUC: ↑ 1,3 ganger	Nøye overvåking. Dosejustering av hvert legemiddel kan være nødvendig.
Paklitaxel	Paklitaxel: Ingen endring i plasmakonsentrasjon ble påvist med paklitaxelkonsentrat. Ingen studier ble utført med albuminbundne nanopartikler.	Nøye overvåking. Dosejustering av paklitaxel kan være nødvendig.
Vinkristin, vinblastin (vinkaalkaloider)	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av vinkaalkaloider	Nøye overvåking, siden det kan forårsake tidligere start og/eller økt alvorlighetsgrad av bivirkninger.
<b>Antipsykotika, anxiolytika og hypnotika</b>		
Triazolam Alprazolam Oralt midazolam	AUC: ↑ er observert C <sub>max</sub> : ↑ er observert	Kontraindisert grunnet risikoen for mulig forlenget eller økt sedasjon og respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.3).
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 6 ganger	Kontraindisert grunnet økt risiko for bivirkninger (se pkt. 4.3).
Pimozid	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av pimozid.	Kontraindisert grunnet risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert QT-forlengelse (se pkt. 4.3).
Sertindol	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av sertindol.	Kontraindisert grunnet risikoen for QT-forlengelse (se pkt. 4.3).
Kvetiapin	Kvetiapin: AUC: ↑ 6,2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 3,4 ganger	Kontraindisert siden det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet (se pkt. 4.3).
Haloperidol	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av haloperidol.	Ikke anbefalt grunnet den økte risikoen for QT-forlengelse og ekstrapyramidale symptomer. Det kan være nødvendig å redusere haloperidoldosen.
Reboksetin	Reboksetin: AUC: ↑ 1,5 ganger for begge enantiomere	Ikke anbefalt grunnet reboksetins smale terapeutiske margin.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Forventet effekt på legemiddelnivåer</b>	<b>Anbefaling for samtidig administrasjon</b>
Intravenøst midazolam	Midazolam: AUC: ↑ 1,6 ganger	Nøye overvåkning. Dosejustering of intravenøst midazolam kan være nødvendig.
Buspiron	Potensiell ↑i plasmakonsentrasjoner av buspiron.	Nøye overvåkning. Dosejustering av buspiron kan være nødvendig.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,4 ganger	Nøye overvåkning. Aripiprazoldosen skal reduseres til omtrent halvparten av den foreskrevne dosen.
Risperidon	Potensiell ↑i AUC for risperidon:	Nøye overvåkning. Dosejustering av risperidon kan være nødvendig.
<b>Antivirale midler</b>		
Sakinavir (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 ganger i døgnet)	Sakinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ ketokonazol AUC: ↑ 2,7 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,5 ganger (CYP3A4-enzymhemming via ritonavir)	Kontraindisert grunnet risikoen for QT-forlengelse (se pkt. 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,7 ganger  Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3 ganger C <sub>max</sub> : ↔  Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,1 ganger t <sub>1/2</sub> : ↑ 4 ganger	Kontraindisert grunnet økt risiko for bivirkninger (se pkt. 4.3).
Nevirapin	Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28 ganger C <sub>max</sub> : ↓ 0,56 ganger Nevirapin: plasmanivåer: ↑ 1,15–1,28 ganger sammenlignet med historiske kontroller.  (CYP3A-enzyminduksjon)	Ikke anbefalt
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 3,4 ganger	Nøye overvåkning. Dosen med maraviroc skal reduseres til 150 mg to ganger daglig.
Indinavir	Indinavir (600 mg 3 ganger i døgnet): AUC= 0,8 ganger C <sub>min</sub> : ↑ 1,3 ganger (I forhold til kun indinavir 800 mg 3 ganger i døgnet)	Nøye overvåkning. En dosereduksjon av indinavir på 600 mg hver 8. time bør overveies.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Forventet effekt på legemiddelnivåer</b>	<b>Anbefaling for samtidig administrasjon</b>
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,6 ganger  (CYP3A-enzymhemming)	En dosereduksjon av ketokonazol skal overveies ved samtidig administrasjon med ritonavir dosert som et antiretroviralt legemiddel eller som en framakokinetisk forsterker. (Se også "Effekter av andre legemidler på metabolismen av Ketoconazole HRA").
<b>Betablokkere</b>		
Nadolol	↑i plasmakonsentrasjoner av nadolol er observert	Nøye overvåkning. Dosejustering av nadolol kan være nødvendig.
<b>Kalsiumkanalblokkere</b>		
Felodipin Nisoldipin	AUC: ↑ er observert C <sub>max</sub> : ↑ er observert	Kontraindisert grunnet økt risiko for ødem og kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.3).
Andre dihydropyridiner Verapamil	Potensiell ↑i plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Nøye overvåkning. Dosejustering av dihydropyridiner og verapamil kan være nødvendig.
<b>Diverse kardiovaskulære legemidler</b>		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 til 3,9 ganger	Kontraindisert grunnet potensialet for alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert QT-forlengelse (se pkt. 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 2 ganger	Ikke anbefalt grunnet potensialet for alvorlig hepatotoksisitet (se pkt. 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8 ganger	Nøye overvåkning. Dosejustering av aliskiren kan være nødvendig.
<b>Diuretika</b>		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5 ganger	Kontraindisert grunnet økt risiko for hyperkalemi og hypotensjon (se pkt. 4.3).
<b>Gastrointestinale legemidler</b>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5 ganger	Nøye overvåkning. Dosejustering av aprepitant kan være nødvendig
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 3,0 ganger	Ikke anbefalt grunnet økt risiko for QT-forlengelse.
Naloksegol	Naloksegol AUC: ↑ 12,9 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 9,6 ganger	Ikke anbefalt
<b>Immunsuppressiva</b>		
Everolimus Sirolimus (rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 4,1 ganger Sirolimus (rapamycin): AUC: ↑ 10,9 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 4,4 ganger	Kontraindisert grunnet den store økningen i disse legemiddelkonsentrasjonene (se pkt. 4.3).

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Forventet effekt på legemiddelnivåer</b>	<b>Anbefaling for samtidig administrasjon</b>
Temsirolimus  Takrolimus Cyklosporin Budesonid Ciklesonid	Temsirolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Aktiv metabolitt for ciklesonid: AUC: ↑ 3,5 ganger  Rester av legemidler ↑ i plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene er observert	Ikke anbefalt med mindre det er nødvendig. Nøye overvåking and dosejustering av disse legemidlene kan være nødvendig.
Deksametason, flutikason, metylprednisolon	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Nøye overvåking. Dosejustering av disse legemidlene kan være nødvendig.
<b><i>Lipidsenkende legemidler</i></b>		
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin*	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Kontraindisert grunnet økt risiko for skjelettmuskeltoksitet, deriblant rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).
<b><i>Respirasjonslegemidler</i></b>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,4 ganger	Ikke anbefalt grunnet økt risiko for QT-forlengelse.
<b><i>Urologiske legemidler</i></b>		
Fesoterodin Tolterodin Solifenacin	Aktiv metabolitt for fesoterodin: AUC: ↑ 2,3 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 2,0 ganger  Solifenacin: AUC: ↑ 3,0 ganger  ↑ i plasmakonsentrasjoner av tolterodin er observert	Ikke anbefalt grunnet økt risiko for QT-forlengelse. Fesoterodin og solifenacin er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).
<b><i>Fosfodiesterase (PDE5)-hemmere</i></b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 1,2 ganger  Vardenafil: AUC: ↑ 10 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 4 ganger  Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av sildenafil.	Ikke anbefalt grunnet økt risiko for bivirkninger.  Vardenafil er kontraindisert hos menn over 75 år (se pkt. 4.3).
<b><i>Annet</i></b>		
Tolvaptan	↑ i plasmakonsentrasjoner av tolvaptan er observert	Kontraindisert grunnet en økning i plasmakonsentrasjonene (se pkt. 4.3).
Mizolastin Halofantrin	Potensiell ↑ i plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Kontraindisert grunnet potensialet for alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert QT-forlengelse (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område	Forventet effekt på legemiddelnivåer	Anbefaling for samtidig administrasjon
Kolkisin	↑ i plasmakonsentrasjoner av kolkisin er observert	Ikke anbefalt grunnet en mulig økning i kolkisinrelatert toksisitet. Kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: ↑ 2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 2 ganger	Nøye overvåkning. Dosejustering av cinacalcet kan være nødvendig.
Ebastin	↑ i plasmakonsentrasjoner av ebastin er observert	Ikke anbefalt grunnet økt risiko for QT-forlengelse.

\* Rosuvastatin er ikke et CYP 3A4-substrat. Ketokonazol produserte ikke endringer i farmakokinetikken til rosuvastatin, så samtidig administrasjon av ketokonazol og rosuvastatin vil sannsynligvis ikke øke risikoen for toksisitet av rosuvastatin. Andre statiner som ikke er CYP3A4-substrater (pravastatin og fluvastatin) kan administreres samtidig med ketokonazol.

### Andre interaksjoner

Eksepsjonelle tilfeller med en disulfiramliknende reaksjon er rapportert når ketokonazol ble administrert samtidig som alkohol, karakterisert av rødme, utslett, perifert ødem, kvalme og hodepine er rapportert. Alle symptomer forsvant fullstendig i løpet av noen få timer.

Samtidig administrasjon av ketokonazol og pasireotid er ikke anbefalt, siden kombinasjonen kan føre til QT-forlengelse hos pasienter med kjente hjerterytmeforstyrrelser.

Det finnes ingen holdepunkter for å anslå at det finnes en interaksjon mellom ketokonazol og andre steroidgenesehemmere (dvs. metyrapon).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ketokonazol hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Prekliniske data viser at ketokonazol krysser placenta og er teratogent. Ketokonazol er kontraindisert under graviditet, og skal ikke brukes av fertile kvinner som ikke bruker en effektiv prevensjonsmetode (se pkt. 4.3).

### Amming

Siden ketokonazol skilles ut i morsmelk, skal mødre ikke amme mens de behandles med Ketoconazole HRA (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

Studier av dyr har vist effekter på hann- og hunddyrs reproduksjonsparametre (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ketokonazol har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal advares om muligheten for svimmelhet og søvnighet (se pkt. 4.8), og skal frarådes å kjøre eller bruke maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er binyreinsuffisiens, kvalme, oppkast, abdominalsmerter, diaré, pruritus, utslett og økte leverenzymmer.

Den alvorligste bivirkningen er hepatotoksisitet, hovedsakelig som akutt hepatocellulær toksisitet, men kan også føre til kolestatisk skade eller et blandet toksisitetmønster. ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubin og alkalisk fosfatase skal overvåkes ved hyppige intervaller under behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Tabell med bivirkninger

Sikkerheten til ketokonazol er evaluert basert på publisert litteratur and bruk av ketokonazol som et antimykotikum.

Bivirkningene nedenfor i tabell 2 er klassifisert i henhold til organklassesystem. Frekvensgrupperinger er angitt i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent: kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Forekomst av bivirkninger og markerte laboratorieabnormiteter rapportert i litteraturen hos unge og voksne pasienter

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Mindre vanlige	Trombocytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Mindre vanlige	Allergiske tilstander, inkludert anafylaktisk sjokk, anafylaktoid reaksjon og anafylaktisk reaksjon og angioødem
<i>Endokrine sykdommer</i>	Vanlige	Binyreinsuffisiens
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Ikke kjent	Alkoholintoleranse, anoreksi, økt appetitt
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Ikke kjent	Insomnia, nervøsitet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Mindre vanlige Ikke kjent	Hodepine, svimmelhet, somnolens Økt intrakranielt trykk (papillødem, bulende fontaneller), parestesi
<i>Øyesykdommer</i>	Ikke kjent	Fotofobi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Ikke kjent	Epistakse
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige Ikke kjent	Kvalme, smerter i abdomen, oppkast, diaré Dyspepsi, flatulens, misfarget tunge, munntørrehet, dysgeusi
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Svært vanlige Sjeldne	Unormale leverfunksjonstester Alvorlig hepatotoksisitet, inkludert gulsott, hepatitt, hepatisk nekrose, leversvikt, leversvikt, inkludert tilfeller som nødvendiggjør transplantasjon eller fører til dødsfall



<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Pruritus, utslett Urticaria, alopesi Fotosensitivitet, erythema multiforme, dermatitt, erythema, xeroderma
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Ikke kjent	Myalgi, artralgi
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Ikke kjent	Menstruasjonsforstyrrelse, azoospermi, erektil dysfunksjon, gynecotomasti
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Mindre vanlige	Asteni
	Svært sjeldne Ikke kjent	Pyreksi Perifert ødem, malaise, hetetokter
<i>Undersøkelser</i>	Svært vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Forhøyede leverenzymmer Reduserte trombocyttdier Forbigående reduksjon av testosteronkonsentrasjoner

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Hepatotoksisitet*

Alvorlig levertoksisitet forårsaket av ketokonazolbehandling er sjelden (1/15 000). Akutt hepatocellulær skade er hovedsakelig observert som kolestatisk skade eller et blandet toksisitetsmønster. Fatale tilfeller er rapportert, spesielt når behandling fortsettes på tross av forhøyede leverenzymmer. Økninger av leverenzymmer ( $\leq 5N$  og  $> 5N$ ) ble observert hos henholdsvis  $\sim 13,5\%$  og  $\sim 2,5\%$  av pasientene, som regel innen de første 6 behandlingsmånedene. Leverenzymnivåene returnerte til normale nivåer innen 2–12 uker etter en dosereduksjon eller seponering av ketokonazol. Hepatotoksisitet ser ikke ut til å være doseavhengig. Alle potensielle relatertefaktorer ved hepatotoksisitet og unormale leverenzymnivåer påvist før initiering av ketokonazol, skal tas i betraktning før man overveier behandling med ketokonazol. Ketokonazol skal ikke administreres når leverenzymmer er over 2 ganger den øvre normalgrensen eller i forbindelse med andre hepatotoksiske legemidler. Overvåking av leverenzymmer skal utføres én gang i uken i den første behandlingsmåned og deretter månedlig i 6 måneder. Hvis det påvises en økning av leverenzymmer på under 3 ganger den øvre normalgrensen, skal grundigere overvåking av leverfunksjonen utføres, og døgndosen skal reduseres med minst 200 mg. Hvis nivået av leverenzymmer øker til over 3 ganger den øvre normalgrensen, skal ketokonazol seponeres øyeblikkelig, og skal ikke initieres på nytt grunnet risikoen for alvorlig hepatotoksisitet.

#### *Binyreinsuffisiens*

Binyreinsuffisiens kan forekomme hos pasienter på Ketoconazole HRA uten kortikosteroidsustitusjon (kun blokker-regime) eller ved utilstrekkelig glukokortikoidsustitusjonsbehandling (for pasienter behandlet med et blokker og erstatt-regime). Overvåk og informer pasientene om tegnene og symptomene forbundet med hypokortisolisme (f.eks. svakhet, utmattelse, anoreksi, kvalme, oppkast, hypotensjon, hyponatremi, hyperkalemi eller hypoglykemi). Binyreinsuffisiens kan påvises ved periodiske kliniske evalueringer og overvåking av kortisolnivåene i plasma/serum eller spytt. Ved binyreinsuffisiens skal behandling med Ketoconazole HRA seponeres midlertidig eller dosen reduseres, og om nødvendig skal kortikosteroidsustitusjon tilføres.

#### Pediatrik populasjon

Frekvensen av hepatotoksisitet kan være høyere hos ungdom enn hos voksne. I litteraturen, av 24 pediatrike pasienter behandlet med ketokonazol, utviklet to alvorlig hepatotoksisitet. En 14 år gammel jente som ble behandlet for Cushings sykdom med ketokonazol 200 mg to ganger daglig ble én måned senere rammet av gulsott, feber, anoreksi, kvalme og oppkast. Ketokonazol ble stanset, men hun ble raskt verre og døde. En 17 år gammel jente ble behandlet med ketokonazol 1200 mg/døgn for binyrekarsinom med levermetastase, og hadde endrede leverfunksjonstester etter 22 dager. Etter seponering av ketokonazol returnerte leverenzymene til normale nivåer i løpet av 3 uker (pkt. 5.1).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ikke et kjent antidot mot ketokonazol. Maksimumsdosen som ble brukt for behandling av Cushings syndrom er 1600 mg/døgn.

Ved utilsiktet overdosering består behandlingen av støttende tiltak. Innen den første timen etter inntak kan mageskylling utføres. Aktivt kull kan gis hvis det anses som egnet.

Ved tegn som tyder på binyreinsuffisiens, i tillegg til generelle tiltak for å eliminere legemidlet og redusere absorpsjonen, skal en 100 mg dose med hydrokortison administreres øyeblikkelig, sammen med infusjoner av saltløsning og glukose. Nøyе overvåkning er nødvendig: Blodtrykket og væske- og elektrolyttbalansen skal overvåkes i noen få dager.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: KORTIKOSTEROIDER TIL SYSTEMISK BRUK, Antikortikosteroider, ATC-kode: H02CA03

#### Virkningsmekanisme

Ketokonazol er en steroidgenesehemmer. Ketokonazol er et imidazolderivat som er en potent hemmer av kortisolsyntese grunnet dets evne til å hemme flere cytochrom P450-enzymene i binyrene. Ketokonazol hemmer hovedsakelig aktiviteten til 17alfa-hydroksylase, men hemmer også 11-hydroksyleringstrinnene, og ved høyere doser, kolesterolets sidekjede-spaltingsenzym. Ketokonazol er derfor en hemmer av kortisol- og aldosteronsyntesen. Ketokonazol er også en potent hemmer av androgensyntesen, og hemmer aktiviteten av C17-20-lyase i binyrene samt i Leydig-celler.

I tillegg til den binyreblokkerende effekten, kan ketokonazol også ha direkte effekter på kortikotropiske tumorceller hos pasienter med Cushings syndrom.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til ketokonazol i behandling av Cushings syndrom fra alle årsaker er beskrevet via en rekke publiserte retrospektive studier, diagramgjennomganger og kasusrapporter. Kontroll av kortisolnivåer, enten i serum/plasma eller urin, ble brukt til å evaluere effekten av behandlingen, sammen med evalueringen av kliniske symptomer på Cushings syndrom. Mer enn 800 pasienter er behandlet med ketokonazol, med ulik behandlingsvarighet og modaliteter. Omtrent 200 pasienter ble behandlet i over 6 måneder, og noen av dem ble behandlet i mange år.

Nivåer av fritt kortisol i urin (UFC) ble normalisert hos omtrent 50 % av pasienter på ketokonazol. Responsrater varierte mellom 43 og 80 % avhengig av studiene og kriteriene for å definere en respons. Omtrent 75 % av pasienter oppnådde en reduksjon på over 50 % av UFC-nivåer på ketokonazol sammenlignet med nivåene før behandling.

#### *Kombinasjonsbehandling*

Ketokonazol er brukt både som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler, hovedsakelig med metyrapon, hos pasienter med alvorligere sykdom eller de som ikke responderer fullstendig på ett enkelt virkestoff eller krever en dosereduksjon av minst ett av legemidlene for å forbedre toleransen. Ketokonazol er også brukt med andre behandlinger, inkludert kirurgi og hypofysestråling. Totalt ble ketokonazol påvist å være

et effektivt legemiddel for å normalisere kortisolnivåer ved Cushings syndrom av alle årsaker, og hvis ketokonazolbehandling tolereres, kan den opprettholdes i en lang periode.

#### *Flyktfenomen*

Hos omtrent 10 til 15 % av pasienter behandlet med ketokonazol observeres et "flyktfenomen" som styrker behovet for en langvarig klinisk og biokjemisk oppfølging av disse pasientene. Hvis et slikt fenomen oppstår, kan en ytterligere doseøkning være nødvendig for å holde kortisolnivåene innen normalområdet.

#### **Bruk ved Cushings sykdom**

Data fra 535 pasienter med Cushings sykdom behandlet med ketokonazol, samt 13 individuelle kasusrapporter, er tilgjengelige i litteraturen. I en retrospektiv studie utført i en rekke franske sentre ble 200 pasienter med Cushings sykdom fulgt mellom 1995 og 2012. Ved den siste konsultasjonen var 78 pasienter (49,3 %) kontrollert, 37 pasienter (23,4 %) hadde delvis kontroll med minst 50 % reduksjon av UFC (uten normalisering), og 43 pasienter (27,2 %) hadde uendrede UFC-nivåer. Ved den siste oppfølgingen var kliniske tegn forbedret hos 74/134 pasienter (55,2 %), hypertensjon hos 36/90 pasienter (40), hypokalemi hos 10/26 pasienter (38,4 %) og diabetes mellitus hos 23/39 pasienter (59 %).

#### **Bruk ved ektopisk adrenokortikotrop hormon (ACTH)-syndrom**

Data fra 91 pasienter med ektopisk ACTH-syndrom behandlet med ketokonazol ble gjennomgått, sammen med 18 individuelle kasusrapporter. I en kanadisk studie fremviste 10 av 12 av de evaluerbare pasientene (av 15) en reduksjon av urinnivåer av fritt kortisol, men kun fem var fullstendig restituert ved ketokonazoldoser på 400 til 1200 mg/døgn. Klinisk forbedring av hypokalemi, metabolsk alkalose, diabetes mellitus og hypertensjon oppsto selv ved fravær av en fullstendig hormonrespons.

#### **Bruk ved ACTH-uavhengig Cushings syndrom**

Data fra 17 pasienter med binyretumorer og fra 2 pasienter med primær nodulær adrenokortikal hyperplasi (NAH) behandlet med ketokonazol er tilgjengelige i litteraturen, sammen med 17 individuelle kasusrapporter fra pasienter med benigne eller maligne tumorer eller NAH og 2 pediatriske tilfeller med McCune Albrights syndrom. En forbedring av kliniske symptomer ble observert hos de fleste pasienter etter initiert behandling. Hos pasienter med adrenokortikalt karsinom var imidlertid forbedringen av hyperkortisolisme på ketokonazol begrenset i enkelte tilfeller.

#### Pediatrisk populasjon

Data fra 24 pediatriske pasienter med endogent Cushings syndrom behandlet med ketokonazol tilgjengelige i litteraturen, hvorav 16 var over 12 år gamle og 8 var under 12 år gamle.

Behandling med ketokonazol hos pediatriske pasienter førte til normalisering av urinnivåer av fritt kortisol og klinisk forbedring, inkludert gjenopprettet vekstrate og gonadal funksjon, normalisering av blodtrykk, symptomer på Cushings syndrom og vekttautap i de fleste tilfeller. Dosene brukt hos ungdom over 12 år lignet på dosene brukt hos voksne pasienter med endogent Cushings syndrom.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Ketokonazol er et svakt tobasisk virkestoff, og krever derfor surhet for oppløsning og absorpsjon. Gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner i plasma på omtrent 3,5 mikrog/ml oppnås innen 1 til 2 timer, etter oral administrasjon av en 200 mg enkeltdose tatt med et måltid.

$C_{max}$  og AUC øker mer enn proporsjonalt med dosen. Ved steady state ble gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner på 1,7 mikrog/ml til 15,6 mikrog/ml rapportert for totale døgndoser på 200 mg til 1200 mg.

## Distribusjon

In vitro er plasmaproteinbindingen ca. 99 %, hovedsakelig til albuminfraksjonen. Ketokonazol distribueres i stor utstrekning inn i vev, men kun en ubetydelig andel ketokonazol når frem til cerebrospinalvæsken.

## Biotransformasjon

Ketokonazol metaboliseres i høy grad til et stort antall inaktive metabolitter. In vitro-studier har vist at CYP3A4 er det viktigste enzymet involvert i metabolismen av ketokonazol.

De viktigste identifiserte metabolske banene er oksidering og nedbrytning av imidazol og piperazinringer, oksidativ O-dealkylering og aromatisk hydroksylering.

Ketokonazol er en potent hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein. Ketokonazol er ikke påvist å indusere sin egen metabolisme.

## Eliminasjon

Eliminasjon i plasma er tofasert, med en halveringstid på 2 timer i løpet av de første 10 timene og 8 timer deretter. Halveringstiden til ketokonazol øker med dose og behandlingsvarighet. Ved doser > 400 mg/døgn er det rapportert halveringstider på 3 til 10 timer. Omtrent 13 % av dosen skilles ut i urin, hvorav 2 til 4 % er uendret legemiddel. Den viktigste eliminasjonsveien er gjennom gallen og inn i tarmen.

## Spesiell populasjon

### *Pediatrisk populasjon*

Basert på begrensede data er farmakokinetiske parametre (AUC,  $C_{max}$  og halveringstid) for ketokonazol for doser på 5 til 10 mg/kg/døgn, omtrent tilsvarende døgndoser på 200–800 mg, lignende i den pediatriske og voksne populasjonen.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til ketokonazol var ikke signifikant ulik hos pasienter med nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner.

### *Eldre pasienter*

Det er ikke utført en formell evaluering av effekten av alder på farmakokinetikken til ketokonazol. Det foreligger ingen data som antyder et behov for en spesifikk dosejustering i denne populasjonen.

In vitro-data tyder på at ketokonazol er en sterk hemmer av OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 og OCT2 og i mindre grad av OAT1 og BSEP. Det kan ikke utelukkes hemming av disse ulike transportørene ved klinisk relevante konsentrasjoner av ketokonazol.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den toksikologiske profilen til ketokonazol er fastslått ut fra langvarige studier av rotte og hund.

Benskjørhet og -frakturer ble rapportert i rotter, men ikke observert i andre arter.

Effekter som var konsistente med den farmakologiske virkningen til ketakonazol ble observert på binyrer og gonader hos rotter og hunder.

Forhøyede leverenzymmer og histologiske endringer i leveren, bestående av doserelatert akkumulering av lipofuscin i hepatocytter, ble rapportert i rotte og hund etter gjentatt administrasjon av ketokonazol.

Elektrofysiologiske studier har vist at ketokonazol hemmer den raskt aktiverende komponenter av den kardiale forsinkede korrigerende kaliumstrømmen, forlenger den potensielle varigheten av virkningen, og kan forlenge QT-intervallet. Ingen modifiseringer av EKG ble imidlertid registrert i hund ved daglige doser på opptil 40 mg/kg administrert i 12 måneder.

Ketokonazol var ikke gentoksisk in vitro og in vivo. Det gentoksiske potensialet ble ikke riktig bestemt for det anbefalte doseringsregimet i behandling av endogent Cushings syndrom. Ketokonazol er ikke karsinogent.

I reproduksjonsstudier reduserte ketokonazol fertilitet hos menn og kvinner. Doser på 25 mg/kg og høyere i hannrotter og hunder produserte sædcelleabnormiteter og redusert fertilitet i rotter. Ketokonazol ved doser på opptil 40 mg/kg hadde ingen effekter på fertilitet i hunnrotter, mens doser på 75 mg/kg og høyere reduserte drektighetsraten og antallet implantasjonssteder. Doser på 80 og 160 mg/kg hemmet eggøsning i umodne rotter. Ketokonazol ved doser på 40 mg/kg/døgn og høyere gir holdepunkter for embryotoksisitet og teratogenisitet i rotte og kanin. Observerte teratogene effekter var hovedsakelig abnormiteter i skjelettet, inkludert leppeganespalte, braktyli, ektrodaktyli og syndaktyli. Behandling av juvenile rotter i 30 dager fra og med 21 dagers alder forsinket starten av puberteten. Effekter på human reproduksjon kan ikke utelukkes.

Studier i drektige rotter og marsvin med <sup>3</sup>H-ketokonazol indikerer at ketokonazol krysser placenta.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Maisstivelse  
Laktosemonohydrat  
Povidon  
Cellulose, mikrokrystallinsk  
Kolloidal silika  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/aluminium-blisterpakning med 10 tabletter  
Pakningsstørrelser inneholder 60 tabletter (6 blisterpakninger med 10 tabletter).

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Frankrike

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/965/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2014  
Dato for siste fornyelse: <DD måned ÅÅÅÅ>

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.



- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Observasjonsregister for flere land for å samle inn klinisk informasjon om pasienter med Cushings syndrom eksponert for ketokonazol (helst ved bruk av det eksisterende europeiske registeret om Cushings syndrom (ERCUSYN) når det lar seg gjøre), for å evaluere mønstre for legemiddelbruk og for å dokumentere sikkerheten (f.eks. hepatotoksisitet, QT-forlengelse) og effekten til ketokonazol.	Årlig innsendelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter  
ketokonazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg ketokonazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/965/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ketoconazole HRA

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter  
ketokonazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

HRA Pharma Rare Diseases

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Ketoconazole HRA 200 mg tabletter** ketokonazol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ketoconazole HRA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ketoconazole HRA
3. Hvordan du bruker Ketoconazole HRA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ketoconazole HRA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ketoconazole HRA er og hva det brukes mot**

Ketoconazole HRA er et legemiddel som inneholder virkestoffet ketokonazol med en antikortikosteroid virkning. Det brukes til å behandle endogent Cushings syndrom (når kroppen produserer for mye kortisol) hos voksne og ungdom over 12 år.

Cushings syndrom skyldes overproduksjon av et hormon kalt kortisol, som produseres av binyrene. Ketoconazole HRA kan blokkere aktiviteten av enzymene som er ansvarlige for syntesen av kortisol, og dermed redusere kroppens overproduksjon av kortisol og forbedre symptomene på Cushings syndrom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ketoconazole HRA**

##### **Bruk ikke Ketoconazole HRA**

- dersom du er allergisk overfor ketokonazol og/eller noen soppdrepende legemidler inneholdende imidazol, eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har leverproblemer
- dersom du er gravid
- dersom du ammer
- dersom du tidligere har hatt uregelmessig puls
- dersom du tar noen av følgende legemidler:
  - enkelte legemidler for å senke blodkolesterol: simvastatin, atorvastatin, lovastatin
  - enkelte hjertemedisiner: epleronenon, dronedaron, disopyramid, felodipin, nisoldipin, ranolazin
  - enkelte legemidler brukt til behandling av paludisme (malaria): kinidin, halofantrin



- enkelte legemidler brukt for alvorlige psykiske lidelser og alvorlig depresjon: pimozid, sertindol, lurasidon, kvetiapin
- enkelte legemidler brukt til behandling av allergier: mizolastin
- dabigatran – legemiddel brukt til å forhindre danning av blodpropper
- enkelte legemidler for søvnproblemer og angst: triazolam, alprazolam, midazolam (tatt via munnen)
- enkelte legemidler brukt for migreneanfall: dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin og metylergometrin (metylergonovin)
- enkelte legemidler brukt for kreft: irinotekan, everolimus
- sirolimus: brukt for å forhindre at kroppen avviser et nyretransplantat
- tolvaptan brukt for en spesifikk sykdom kalt "syndrom med forstyrret antidiuretisk hormonsekresjon"
- vardenafil hos menn over 75 år – legemiddel for å behandle erektil dysfunksjon hos voksne menn
- enkelte legemidler for hiv: sakonavir/ritonavir, sakonavir
- enkelte legemidler for å behandle langvarig (kronisk) hepatitt C (en infeksjonssykdom som rammer leveren og skyldes hepatitt C-virus): paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)
- metadon: legemiddel for å behandle narkotikaavhengighet
- Hos pasienter med nyresykdommer:
  - kolkisin: legemiddel for å behandle urinsyregikt
  - festoterodin og solifenacin: legemidler for å behandle symptomene på en overaktiv urinblære
  - telitromycin og klaritromycin: legemiddel for å behandle infeksjoner

Bruk ikke Ketoconazole HRA hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ketoconazole HRA.

#### *Leveresykdom*

Snakk med lege hvis du tidligere har hatt leversykdom. Du skal være klar over at leverenzymtestene dine vil bli overvåket jevnlig før du starter behandlingen, én gang ukentlig den første måneden etter initiering av Ketoconazole HRA, og deretter månedlig i 6 måneder grunnet risikoen for alvorlig levertoksisitet. De vil bli undersøkt på nytt etter dette hvis legen øker din døgndose av ketokonazol. **Du skal stanse behandlingen og kontakte lege øyeblikkelig hvis du føler deg uvel eller opplever symptomer som nedsatt matlyst, kvalme, oppkast, utmattelse, gulsott, magesmerter eller mørk urin.**

#### *Spesifikt doseregime*

Hvis du får substitusjonsbehandling med glukokortikoider samtidig med Ketoconazole HRA-behandlingen, skal legen underrette deg om hvordan du tilpasser substitusjonsbehandlingen med glukokortikoider hvis du opplever stress eller har kirurgi eller infeksjon. I tillegg skal du bli utstyrt med et nødkort og et nødglukokortikoidsett.

#### *Binyrefunksjon*

Binyrefunksjonen din vil bli overvåket ved jevne mellomrom, siden dette er standardpleien i oppfølgingen av behandling av Cushings syndrom og siden nedsatt binyrefunksjon kan forekomme under behandlingen. Du skal kontakte lege øyeblikkelig hvis du har symptomer som svakhet, utmattelse, nedsatt matlyst, kvalme, oppkast eller lavt blodtrykk.

#### *Hjertesykdom*

Ketoconazole HRA kan endre måten hjertet ditt slår på – dette kan være alvorlig. **Kontakt lege øyeblikkelig hvis du får hjertebank eller uregelmessig puls under behandlingen.**

#### *Samtidige inflammatoriske/autoimmune sykdommer*

Fortell legen hvis du lider av en autoimmun sykdom, så vil du bli nøye overvåket.

## **Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke anbefalt for barn under 12 år, grunnet manglende data om disse pasientene.

## **Andre legemidler og Ketoconazole HRA**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Enkelte legemidler må ikke tas med Ketoconazole HRA (se avsnitt 2).** Be lege eller apotek om mer informasjon hvis du tar Ketoconazole HRA med andre legemidler.

Legemidler med mulig interaksjon med Ketoconazole HRA inkluderer:

- pasireotid, et annet legemiddel som brukes til å behandle en undergruppe av pasienter med Cushings syndrom, fordi det kan føre til alvorlige bivirkninger hos pasienter med hjertesykdom
- legemidler for å forebygge blodpropp, som tas gjennom munnen: rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, cilostazol, warfarin og andre kumarinlignende
- hiv-medisiner som maraviroc, indinavir, nevirapine, ritonavir
- enkelte legemidler brukt for kreft, for eksempel vinkaalkaloider, busulfan, docetaxsel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paklitaxsel, vinkristin, vinblastin, kabozantinib, dabrafenib, kabazitaxsel, krizotinib, ibrutinib
- enkelte legemidler brukt til å behandle infeksjoner: rifabutin, telitromycin, rifampicin, isoniazid, klaritromycin, isavukonazol
- enkelte antidiabetika: repaglinid, saksagliptin, tolbutamid
- enkelte legemidler brukt for psykiske lidelser: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboksetin, risperidon
- enkelte hjertemedisiner – verapamil, digoksin, nadolol, aliskiren
- enkelte antikonvulsiva: karbamazepin, fenytoin
- enkelte glukokortikoider – for eksempel budesonid, flutikason, deksametason, metylprednisolon, ciklesonid
- enkelte sterke smertestillende midler (narkotika) – for eksempel alfentanyl, fentanyl, buprenorfin (injeksjon og sublingual), oksykodon
- enkelte legemidler brukt mot kvalme og oppkast: domperidon, aprepitant
- naloksegol (legemiddel til behandling av forstoppelse som spesifikt skyldes sterke smertestillende legemidler)
- solifenacin, fesoterodin hos pasienter med nyresvikt
- annet: sildenafil, tolterodin, mitotan, prazikvantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (via injeksjon), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinalcacet, takrolimus, ebastin, ciklosporin, kolkisin

Du skal ikke ta antacider (f.eks. aluminiumhydroksid) eller andre legemidler mot halsbrann/sure oppstøt i minst 2 timer etter inntak av Ketoconazole HRA (se avsnittet Advarsler og forsiktighetsregler).

## **Inntak av Ketokonazol HRA sammen med alkohol**

Du skal avholde deg helt fra alkohol mens du behandles med ketokonazol.

## **Graviditet, amming og fertilitet**

Du skal ikke ta dette legemidlet under graviditet. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke amme barnet ditt hvis du bruker Ketoconazole HRA.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet eller søvnighet er rapportert under behandling med Ketoconazole HRA. Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du får disse symptomene.

## **Ketoconazole HRA inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker Ketoconazole HRA

Initiering og oppfølging av behandlingen må overvåkes av spesialister innen endokrinologi.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil teste blodet ditt før du starter behandlingen og jevnlig under behandlingen for å påvise eventuelle abnormiteter (avvik) samt for å måle kortisolnivåene. Dosen vil bli tilpasset til tilstanden din i den hensikt å gjenopprette normale kortisolnivåer.

Den anbefalte startdosen er som regel 600 mg daglig tatt oralt (3 tabletter daglig på 3 ulike tidspunkt). En daglig dose fra 400 mg pr. døgn (2 tabletter) til 1200 mg pr. døgn (6 tabletter) tatt oralt i 2 til 3 oppdelte doser kan kreves for å gjenopprette dine normale kortisolnivåer.

#### Dersom du tar for mye av Ketoconazole HRA

Dersom du har tatt mer enn den foreskrevne dosen av Ketoconazole HRA, må du kontakte lege øyeblikkelig.

#### Dersom du har glemt å ta Ketoconazole HRA

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det. Deretter fortsetter du med den foreskrevne doseringsplanen som vanlig. Du skal ikke endre den foreskrevne dosen selv.

#### Dersom du avbryter behandling med Ketoconazole HRA

Dersom du avbryter behandling med Ketoconazole HRA, kan kortisolnivået øke igjen, og symptomene kan vende tilbake. Du skal derfor ikke slutte å ta Ketoconazole HRA med mindre legen ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Leverproblemer kan forekomme i sjeldne tilfeller (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

Slutt å ta Ketoconazole HRA og underrett legen øyeblikkelig hvis du opplever noe av følgende:

- langvarig kraftig hodepine eller tåkesyn
- kraftig nedsatt matlyst (anoreksi)
- vekttap
- kvalme eller oppkast
- unormal tretthet eller feber
- magesmerter
- muskelsvakhet
- gulfarging av huden eller øyehviten
- unormalt mørk urin eller blek avføring

Binyreinsuffisiens er vanlig, og kan være en alvorlig bivirkning. Ketoconazole HRA kan midlertidig redusere mengden av hormoner produsert av binyrene dine (kortisol) til under normalområdet, men legen vil korrigere dette ved bruk av egnede hormonmedisiner eller ved å justere dosen av Ketoconazole HRA. Du skal kontakte lege øyeblikkelig hvis du har symptomer som svakhet, utmattelse, gulsott, nedsatt matlyst, kvalme, oppkast eller lavt blodtrykk.

**Svært vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Forhøyet nivå av leverenzymmer i blodet

**Vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Kvalme
- Magesmerter
- Oppkast
- Diaré
- Hudreaksjoner (pruritus, utslett)

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Allergiske reaksjoner som i sjeldne tilfeller kan være alvorlige
- Endringer i laboratoriemarkører
- Reduserte trombocytterverdier
- Hodepine
- Svimmelhet
- Søvnighet
- Hudreaksjoner (urtikaria)
- Håravfall
- Tretthet

**Svært sjeldne bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Feber (pyreksi)

**Bivirkninger med ukjent frekvens** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Søvnløshet
- Nervøsitet
- Intoleranse overfor alkohol
- Nedsatt eller økt appetitt
- Hodepine
- Kriblende eller stikkende fornemmelse
- Lysfølsomhet
- Blødning fra nesen
- Nedsatt fordøyelse (dyspepsi)
- Luft i magen (flatulens)
- Misfarging av tungen
- Munntørhet
- Smaksforvrengning
- Rød, tørr, kløende hud
- Lysfølsomhet (sterkere reaksjon på sollyset, rødt, kløende utslett)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Leddsmerter (artralgia)
- Menstruasjonsforstyrrelser
- Azoospermi (ingen sædceller)
- Erekttil dysfunksjon
- Gynekomasti (forstørret brystvev hos menn)
- Perifert ødem (væskeansamling i armer og ben)
- Illebefinnende
- Hetetokter
- Forbigående reduksjon av testosteron, et mannlig hormon (androgen) produsert av kroppen, hovedsakelig produsert i testiklene

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ketoconazole HRA**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ketoconazole HRA

- Virkestoff er ketokonazol. Hver tablett inneholder 200 milligram ketokonazol.
- Andre innholdsstoffer er maisstivelse, laktosemonohydrat (se avsnitt 2), povidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal silika, magnesiumstearat

### Hvordan Ketoconazole HRA ser ut og innholdet i pakningen

Ketoconazole HRA er tilgjengelig i pakninger inneholdende 60 tabletter. Tabletten er gråhvit til lys kremfarget, rund, 10 mm diameter, bikonveks.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Frankrike  
Tlf. : + 33 1 40 33 93 14

### Tilvirker

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

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

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.