

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 200 mg ketokonazol.

### Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 19 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Benvit till ljus gulvit, rund, 10 mm i diameter, bikonvex.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ketoconazole HRA är avsett för behandling av endogent Cushings syndrom hos vuxna och ungdomar över 12 år.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör inledas och övervakas av läkare som har erfarenhet av endokrinologi eller internmedicin och har lämpliga faciliteter för övervakning av biokemiska svar eftersom dosen måste justeras för att motsvara patientens terapeutiska behov, baserat på normaliseringen av kortisolnivåer.

#### Dosering

##### *Initiering*

Rekommenderad dos vid initiering för vuxna och ungdomar är 400–600 mg/dag som tas oralt uppdelat på två eller tre doser och denna dos kan ökas snabbt till 800–1 200 mg/dag uppdelat på två eller tre doser.

Vid initiering av behandling bör 24-timmars fritt kortisol i urinen kontrolleras med några dagars/veckors mellanrum.

##### *Justering av doseringen*

Den dagliga dosen av ketokonazol bör justeras regelbundet på individuell basis med målet att normalisera nivåerna av fritt kortisol i urinen och/eller kortisol i plasma.

- En dosökning på 200 mg/dag med 7 till 28 dagars mellanrum kan beaktas om nivåerna av fritt kortisol i urinen och/eller kortisol i plasma ligger över det normala området, så länge patienten tål dosen.

- Det kan krävas en underhållsdos från 400 mg/dag till en maximal dos på 1 200 mg/dag som tas oralt uppdelat på 2 till 3 doser för att återställa normala kortisolnivåer. I de flesta publikationer varierar underhållsdosen mellan 600 mg/dag och 800 mg/dag.
- När den effektiva dosen av ketokonazol har fastställts, kan kontroller av nivåerna av fritt kortisol i urinen och/eller kortisol i plasma utföras med 3 till 6 månaders mellanrum (se avsnitt 4.4).
- I händelse av binjureinsufficiens och beroende på hur allvarlig händelsen är, ska man sänka dosen av ketokonazol med minst 200 mg/dag eller tillfälligt upphöra med behandlingen och/eller lägga till en behandling med kortikosteroider tills insufficiensen har normaliserats. Ketokonazol kan sedan sättas in igen med en lägre dos (se avsnitt 4.4).
- Behandling med ketokonazol kan stoppas abrupt utan något behov av en progressiv dossänkning om en förändring av behandlingsstrategin (t.ex. operation) är önskvärd.

### *Övervakning av leverfunktion*

Innan behandlingen inleds är det obligatoriskt:

- att mäta leverenzymerna (ASAT, ALAT, gamma GT och alkaliskt fosfat) och bilirubin
- att informera patienterna om risken för levertoxicitet, inklusive att man genast bör upphöra med behandlingen och kontakta sin läkare om man känner sig sjuk eller får symtom som anorexi, illamående, kräkning, trötthet, gulsot, buksmärta eller mörk urin. Om dessa symtom uppkommer bör behandlingen stoppas omedelbart och leverfunktionstester utföras.

På grund av den kända levertoxicitetsrisken för ketokonazol, bör man inte inleda behandling av patienter med leverenzymnivåer som är mer än 2 gånger den övre normalgränsen (se avsnitt 4.3).

Under behandlingen:

- noggrann klinisk uppföljning krävs
- leverenzymerna (ASAT, ALAT, gamma GT och alkaliskt fosfat) och bilirubin bör mätas med täta intervall:
  - o varje vecka i en månad efter det att behandlingen inletts
  - o därefter varje månad i 6 månader
  - o en gång i veckan under en månad när dosen ökas.

Om leverenzymnivåerna stiger med mindre än 3 gånger den övre normalgränsen, bör leverfunktionen testas mer frekvent och den dagliga dosen sänkas med minst 200 mg.

Om leverenzymnivåerna stiger med 3 gånger den övre normalgränsen eller mer, bör ketokonazol sättas ut omedelbart och inte sättas in igen eftersom det finns en risk för allvarlig levertoxicitet. Ketokonazol bör sättas ut omedelbart om kliniska symtom på hepatit uppstår.

Vid långvarig behandling (mer än 6 månader):

Även om levertoxicitet vanligtvis observeras vid insättning av behandling och inom de första sex behandlingsmånaderna, bör kontroller av leverenzymnivåerna göras enligt medicinska kriterier. Om det görs en dosökning efter de första sex månadernas behandling, bör man som en försiktighetsåtgärd kontrollera leverenzymerna igen varje vecka i en månad.

### *Doseringsregimer för underhållsterapi*

Påföljande underhållsterapi kan administreras på ett av två sätt:

- Endast blockering: underhållsdosen av ketokonazol kan fortsätta så som beskrivs ovan.
- ”Block and replacement”: underhållsdosen av ketokonazol ökas ytterligare med 200 mg och samtidig kortikosteroidersättningsterapi läggs till (se avsnitt 4.4).

## Särskilda populationer

### *Äldre patienter*

Det finns endast begränsade data om användningen av ketokonazol för patienter som är äldre än 65 år, men det finns ingen evidens som tyder på att det krävs någon specifik dosjustering för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Även om data är begränsade är farmakokinetiken för ketokonazol inte signifikant annorlunda hos patienter med njursvikt jämfört med friska försökspersoner, och ingen specifik dosjustering rekommenderas för denna population.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ketokonazol är kontraindicerat till patienter med akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.3). Behandling får inte initeras för patienter med leverenzymnivåer över 2 gånger den övre normalgränsen.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Ketoconazole HRA för barn under 12 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

## Administreringsätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot något antimykotikum som innehåller imidazol
- Akut eller kronisk leversjukdom och/eller om leverenzymnivåerna före behandlingen är mer än 2 gånger den övre normalgränsen (se avsnitt 4.2 och 4.4)
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Kongenital eller dokumenterad förvärvad QTc-förlängning
- Samtidig behandling med något av följande läkemedel vilka kan interagera och leda till potentiellt livshotande biverkningar (se avsnitt 4.5):
  - o CYP3A4-metaboliserade HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, atorvastatin och lovastatin) på grund av en ökad risk för skelettmuskeltoxicitet inklusive rabdomyolys
  - o eplerenon på grund av en ökad risk för hyperkalemi och hypotoni
  - o substanser som kan få en ökad plasmakoncentration och ha potential för QT-förlängning: metadon, disopyramid, kinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1 000/100 mg två ggr dagligen), ranolazin, mizolastin, halofantrin
  - o dabigatran på grund av en ökad blödningsrisk
  - o triazolam, oralt midazolam och alprazolam på grund av potential för förlängd eller ökad sedering och andningsdepression
  - o mjöldrygealkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin [ergonovin], ergotamin och metylergometrin [metylergonovin]) på grund av en ökad risk för ergotism och andra allvarliga vasospastiska biverkningar
  - o lurasidon
  - o quetiapin på grund av en ökad risk för toxicitet
  - o telitromycin och klaritromycin för patienter med gravt nedsatt njurfunktion på grund av en ökad risk för levertoxicitet och förlängning av QT-intervallet
  - o felodipin, nisoldipin på grund av en ökad risk för ödem och kongestiv hjärtsvikt

- kolkicin för patienter med nedsatt njurfunktion på grund av en ökad risk för svåra biverkningar
- irinotekan på grund av en förändring av detta läkemedels metabolism
- everolimus, sirolimus (även kallat rapamycin) på grund av en ökning av dessa läkemedels plasmakoncentrationer
- vardenafil för män över 75 år på grund av en ökad risk för biverkningar
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) på grund av en ökad risk för biverkningar
- fesoterodin och solifenacin till patienter med nedsatt njurfunktion
- tolvaptan som används för en specifik sjukdom kallad ”syndrom med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon”

Ovanstående lista är inte någon uttömmande lista över föreningar som kan interagera med ketokonazol och leda till potentiellt livshotande reaktioner.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Övervakning av leverfunktion

Leverenzymerna bör övervakas för alla patienter som får ketokonazol. På grund av risken för allvarlig levertoxicitet krävs en noggrann uppföljning av patienterna (se avsnitt 4.2).

##### Övervakning av binjurfunktion

Binjurfunktionen bör kontrolleras med regelbundna intervall eftersom binjureinsufficiens kan uppstå under behandlingen om det föreligger en relativ kortisolbrist på grund av ett ökat glukokortikoidbehov (t.ex. vid stress, operation eller infektion); och/eller vid överbehandling med ketokonazol (för patienter som behandlas med endast blockering); eller om glukokortikoidersättningsterapi är otillräcklig (för patienter som behandlas med ”block and replacement”). Nivåer av kortisol i serum eller plasma och/eller saliv och/eller nivåer av fritt kortisol i urinen bör kontrolleras, åtminstone inom en vecka efter insättning av ketokonazol och därefter regelbundet. När nivåerna av fritt kortisol i urinen och/eller kortisol i serum/plasma är normaliserade eller nära målvärdet och den effektiva dosen av ketokonazol är fastställd, kan man göra kontroller med 3 till 6 månaders mellanrum (se avsnitt 4.2 angående dosjustering vid binjureinsufficiens).

Alla patienter bör övervakas och informeras om tecknen och symtomen i samband med hypokortisolism (t.ex. svaghet, trötthet, anorexi, illamående, kräkning, viktminskning, hypotoni, hyponatremi, hyperkalemi och/eller hypoglykemi).

Om kliniska symtom tyder på binjureinsufficiens, bör kortisolnivåerna mätas och ketokonazol sättas ut temporärt eller dosen sänkas och om det behövs bör kortikosteroidersättning sättas in. Ketokonazol kan sedan sättas in igen med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

##### ”Block and replace”-regim

Patienter som behandlas med en ”block and replace”-regim bör få lära sig att justera sin dos av glukokortikoidersättningsterapi under förhållanden med stress (se avsnitt 4.2). Dessutom bör de få ett akutkort och en glukokortikoidsats att använda vid akut behov.

##### Övervakning av QTc-intervallet

Det rekommenderas att man övervakar eventuell effekt på QTc-intervallet. Ett EKG ska tas vid behov:

- Innan starten av ketokonazol
- Inom en vecka efter påbörjad behandling
- Därefter när det är kliniskt indicerat.

Vid samtidig administrering av ett läkemedel som är känt för att öka QTc-intervallet (se avsnitt 4.5) rekommenderas EKG-övervakning.

## Kontraception

Kvinnor måste få heltäckande information om förhindrande av graviditet. Fertila kvinnor måste som minimikrav använda en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6).

## Nedsatt gastrisk surhet

Absorption försämras när den gastriska surheten är nedsatt. Syraneutraliserande medel (t.ex. aluminiumhydroxid) bör inte administreras på minst 2 timmar efter intaget av ketokonazol. När det gäller patienter med aklorhydri, t.ex. vissa AIDS-patienter och patienter som står på syrasekretionshämmare (t.ex. H<sub>2</sub>-antagonister, protonpumpshämmare), rekommenderas att ketokonazol administreras tillsammans med en syrlig dryck, t.ex. cola eller apelsinjuice.

Om syrasekretionshämmare tillsätts till eller tas bort från de samtidiga läkemedlen bör ketokonazoldosen justeras i enlighet med kortisolnivåerna.

## Potentiell läkemedelsinteraktion

Ketokonazol har en hög potential för kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner.

Ketokonazol metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig administrering av starka enzyminducerare av CYP3A4 kan minska biotillgängligheten för ketokonazol. Samtidiga läkemedel bör granskas vid insättningen av behandling med ketokonazol eftersom ketokonazol är en känd stark hämmare av CYP3A4. Produktresuméerna för samtidiga produkter måste konsulteras avseende rekommendationerna när det gäller samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare.

Ketokonazol är en stark CYP3A4-hämmare: om CYP3A4 hämmas av ketokonazol kan det öka patienters exponering för ett flertal läkemedel som metaboliseras via detta enzymsystem (se avsnitt 4.5).

Ketokonazol är även en stark P-gp-hämmare: om P-gp hämmas av ketokonazol kan det öka patienters exponering för läkemedel som är P-gp-substrat (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-metaboliserade läkemedel och/eller P-gp-substrat som är kända för att förlänga QT-intervallet kan vara kontraindicerade eller inte rekommenderade beroende på den observerade eller väntade effekten med ketokonazol (dvs. som leder till höjning av plasmakoncentrationen, AUC och C<sub>max</sub> för läkemedlen) och de kända terapeutiska marginalerna för läkemedlen. Vissa kombinationer kan leda till en ökad risk för ventrikulära takarytmier, inklusive förekomster av torsade de pointes, en potentiellt dödlig arytm (se tabell 1 Interaktioner och rekommendationer för samtidig administrering, avsnitt 4.5).

## Användning med levertoxiska läkemedel

Samtidig administrering av ketokonazol och andra läkemedel som är kända för att ha potentiellt levertoxisk effekt (t.ex. paracetamol) rekommenderas inte eftersom kombinationen kan leda till ökad risk för leverskada.

## Användning med pasireotid

Samtidig administrering av ketokonazol och pasireotid rekommenderas inte eftersom kombinationen kan leda till QT-förlängning hos patienter med kända störningar i hjärtrytmen (se avsnitt 4.5).

## Befintliga inflammatoriska/autoimmuna sjukdomar

Exacerbation eller utveckling av inflammatoriska/autoimmuna sjukdomar har beskrivits efter remission av Cushings syndrom, inklusive efter behandling med ketokonazol. Patienter som har både Cushings syndrom och inflammatoriska/autoimmuna sjukdomar bör övervakas efter normalisering av kortisolnivåer på ketokonazol.

## Alkohol

Patienter bör avrådas från alkoholkonsumtion under behandling (se avsnitt 4.5).

## Varning avseende hjälpämnena

Läkemedlet innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig behandling med läkemedel som är kontraindicerade under behandling med ketokonazol och leder till potentiellt livshotande biverkningar:

- CYP3A4-metaboliserade HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. simvastatin, atorvastatin och lovastatin) på grund av en ökad risk för skelettmuskeltotoxicitet inklusive rabdomyolys
- eplerenon på grund av en ökad risk för hyperkalemi och hypotoni
- substanser som kan få en ökad plasmakoncentration och ha potential för QT-förlängning: metadon, disopyramid, kinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1 000/100 mg två ggr dagligen), ranolazin, mizolastin, halofantrin
- dabigatran på grund av en ökad blödningsrisk
- triazolam, oralt midazolam och alprazolam på grund av potential för förlängd eller ökad sedering och andningsdepression
- mjöldrygealkaloider (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin [ergonovin], ergotamin och metylergometrin [metylergonovin]) på grund av en ökad risk för ergotism och andra allvarliga vasospastiska biverkningar
- lurasidon
- quetiapin på grund av en ökad risk för toxicitet
- telitromycin och klaritromycin för patienter med gravt nedsatt njurfunktion på grund av en ökad risk för levertoxicitet och förlängning av QT-intervall
- felodipin, nisoldipin på grund av en ökad risk för ödem och kongestiv hjärtsvikt
- kolkicin för patienter med nedsatt njurfunktion på grund av en ökad risk för svåra biverkningar
- irinotekan på grund av en förändring av detta läkemedels metabolism
- everolimus, sirolimus (även kallat rapamycin) på grund av en ökning av dessa läkemedels plasmakoncentrationer
- vardenafil för män över 75 år på grund av en ökad risk för biverkningar
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) på grund av en ökad risk för biverkningar
- fesoterodin och solifenacin till patienter med nedsatt njurfunktion
- tolvaptan som används för en specifik sjukdom kallad ”syndrom med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon”

Ovanstående lista är inte någon uttömmande lista över föreningar som kan interagera med ketokonazol och leda till potentiellt livshotande reaktioner.

### Läkemedel som påverkar absorptionen av ketokonazol

Läkemedel som påverkar gastrisk surhet försämrar absorptionen av ketokonazol (se avsnitt 4.4).

### Effekter av andra läkemedel på metabolismen för ketokonazol

Ketokonazol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom CYP3A4.

Enzyminducerande läkemedel, t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, isoniazid, nevirapin, mitotan och fenytoin kan signifikant minska biotillgängligheten för ketokonazol. Användning av ketokonazol med starka enzyminducerare rekommenderas ej.

Potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. antivirala läkemedel som ritonavir, ritonavir-boostat darunavir och ritonavir-boostat fosamprenavir) kan öka biotillgängligheten för ketokonazol. Dessa läkemedel bör användas med försiktighet när de ges samtidigt med ketokonazol och patienter bör övervakas noga avseende tecken och symtom på binjureinsufficiens. Dosen av ketokonazol bör justeras så som är lämpligt.

### Effekter av ketokonazol på metabolismen för andra läkemedel

- Ketokonazol är en potent hämmare av CYP3A4 och kan hämma metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Detta kan leda till en förstärkning och/eller förlängning av deras effekter, inklusive biverkningar.
- *In vitro*-data tyder på att ketokonazol hämmar CYP1A2 men inte signifikant hämmar CYP2A6 och 2E1. Vid kliniskt relevanta koncentrationer kan det inte uteslutas att ketokonazol hämmar CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 och 2D6.
- Ketokonazol kan hämma transporten av läkemedel via P-gp, vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel.
- Ketokonazol hämmar BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) i *in vitro*-studier. Data om hämning indikerar att risk för interaktion med BCRP-substrat inte kan uteslutas på systemisk nivå vid mycket höga doser ketokonazol. Ketokonazol kan emellertid hämma BCRP på tarmnivån vid kliniskt relevanta koncentrationer. Med tanke på den snabba absorptionen av ketokonazol bör intag av BCRP-substrat skjutas upp tills det har gått 2 timmar efter intaget av ketokonazol.

Tabell 1 Interaktioner och rekommendationer för samtidig administrering.

Interaktioner mellan ketokonazol och andra läkemedel listas i tabellen nedan (ökning anges med ”↑”, minskning med ”↓” och ingen förändring med ”↔”). Graderna av interaktion som nämns nedan är inte absoluta värden utan kan vara beroende av vilken ketokonazoldos som ges, dvs. många resultat är rapporterade efter en ketokonazoldos på 200 mg och en starkare interaktion kan förväntas vid en högre dos och/eller kortare doseringsintervall. Nedanstående lista är inte någon uttömmande lista över interaktioner mellan ketokonazol och andra läkemedel.

Läkemedel per terapeutiskt område	Förväntad effekt på läkemedelsnivåer	Rekommendation för samtidig administrering
<b>Analgetisk opioid</b>		
Metadon	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av metadon	Kontraindicerat på grund av den ökade risken för allvarliga kardiovaskulära händelser inklusive QT-förlängning och torsade de pointes, eller respiratorisk eller CNS-depression (se avsnitt 4.3).
Buprenorfin, iv och sublinguallt	Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5-faldig Cmax: ↑ 1,7-faldig	Noggrann övervakning. Buprenorfindosen ska justeras.
Alfentanil, fentanyl	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av alfentanil och fentanyl	Noggrann övervakning av biverkningar (andningsdepression, sedering) rekommenderas. Det kan vara nödvändigt att sänka dosen av alfentanil och fentanyl.
Oxykodon	↑ av plasmakoncentrationer av oxykodon har observerats	Noggrann övervakning. Oxykodondosen kan justeras.
<b>Antiarytmika</b>		
Disopyramid Kinidin  Dronedaron	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av disopyramid och kinidin  Upprepade doser av 200 mg ketokonazol dagligen resulterade i en 17-faldig ökning av dronedaronexponering	Kontraindicerat på grund av risken för allvarliga kardiovaskulära händelser inklusive QT-förlängning (se avsnitt 4.3).
Digoxin	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av digoxin	Noggrann övervakning av digoxinnivåer rekommenderas.



Läkemedel per terapeutiskt område	Förväntad effekt på läkemedelsnivåer	Rekommendation för samtidig administrering
<b>Antikoagulanter och trombocyttaggregationshämmare</b>		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 2,5-faldig	Kontraindicerat på grund av en ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,7-faldig	Rekommenderas ej på grund av en ökad blödningsrisk.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,6-faldig	Rekommenderas ej på grund av en ökad blödningsrisk.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2-faldig  Den totala farmakologiska verkan av cilostazol ökar med 35 % när det administreras samtidigt med ketokonazol.	Noggrann övervakning En cilostazoldos på 50 mg två gånger dagligen rekommenderas i kombination med Ketoconazole HRA.
Warfarin och andra kumarinliknande läkemedel	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av warfarin	Noggrann övervakning INR (international normalised ratio)-övervakning rekommenderas.
Edoxaban	AUC: ↑ 1,8-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-faldig	Dosen av edoxaban behöver minskas vid samtidig användning. Se produktresumé för edoxaban.
<b>Antiepileptika</b>		
Karbamazepin Fenytoin	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av karbamazepin och fenytoin  Potentiell ↓ av plasmakoncentrationer av ketokonazol väntas. (CYP3A-enzyminduktion)	Rekommenderas ej. (Se även ”Effekter av andra läkemedel på metabolismen för Ketoconazole HRA”).
<b>Antidiabetika</b>		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,2-faldig	Noggrann övervakning. Dosjustering av repaglinid kan krävas.
Saxagliptin	Saxagliptin: AUC: ↑ 2,5-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,6-faldig Associeras med en minskning av motsvarande värden för den aktiva metaboliten	Noggrann övervakning. Dosjustering av saxagliptin kan krävas.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7-faldig	Noggrann övervakning. Dosjustering av tolbutamid kan krävas.
<b>Infektionshämmande medel</b>		
Rifabutin Rifampicin Isoniazid	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av rifabutin. Potentiell ↓ av plasmakoncentrationer av ketokonazol väntas. (CYP3A4-enzyminduktion)	Rekommenderas ej. (Se även ”Effekter av andra läkemedel på metabolismen för Ketoconazole HRA”)

<b>Läkemedel per terapeutiskt område</b>	<b>Förväntad effekt på läkemedelsnivåer</b>	<b>Rekommendation för samtidig administrering</b>
Telitromycin Klaritromycin	Telitromycin: AUC: ↑ 2-faldig Cmax: ↑ 1,5-faldig Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av klaritromycin	Rekommenderas ej. Kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt njurfunktion på grund av risken för förlängning av QT-intervallet och allvarliga leverbiverkningar (se avsnitt 4.3).
Isavukonazol	AUC: ↑ 5-faldig Cmax: ↑ 1,1-faldig	Rekommenderas ej p.g.a. ökad risk för biverkningar av isavukonazol. Läs produktresumé för isavukonazol.
Prazikvantel	↑ av plasmakoncentrationer av prazikvantel har observerats	Noggrann övervakning. Dosjustering av prazikvantel kan krävas.
<b>Läkemedel mot migrän</b>		
Mjöldrygealkaloider som dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metylergometrin (metylergonovin)	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av mjöldrygealkaloider	Kontraindicerat på grund av en ökad risk för ergotism och andra allvarliga vasospastiska biverkningar (se avsnitt 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9-faldig Cmax: ↑ 2,7-faldig	Rekommenderas ej.
<b>Antineoplastiska medel</b>		
Irinotekan	Irinotekan: AUC: ↑ 2,1-faldig	Kontraindicerat på grund av en förändring av detta läkemedels metabolism (se avsnitt 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib: Erlotinib Dabrafenib Kabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5-faldig Cmax: ↑ 1,5-faldig Lapatinib: AUC: ↑ 3,6-faldig Nilotinib: AUC: ↑ 3,0-faldig Erlotinib: AUC: ↑ 1,9-faldig Cmax: ↑ 1,7-faldig Dasatinib ↑ av plasmakoncentrationer av dasatinib har observerats Dabrafenib AUC: ↑ 1,7-faldig Cmax: ↑ 1,3-faldig Kabozantinib AUC: ↑ 1,4-faldig Cmax: ↔	Rekommenderas ej på grund av risken för ökad exponering för dessa läkemedel och QT-förlängning.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24-faldig Cmax: ↑ 29-faldig	Rekommenderas ej, då det kan öka ibrutinibrelaterad toxicitet.

Läkemedel per terapeutiskt område	Förväntad effekt på läkemedelsnivåer	Rekommendation för samtidig administrering
Krizotinib	Krizotinib: AUC: ↑ 3,2-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,4-faldig	Rekommenderas ej på grund av risken för förlängt QT-intervall och allvarliga leverbiverkningar.  Övervakning av QT-förlängning vid samtidig administrering.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Kabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4-faldig Imatinib: AUC: ↑ 1,4-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,3-faldig ↑ av plasmakoncentrationer av docetaxel har observerats Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av busulfan Kabazitaxel AUC: ↑ 1,3-faldig	Noggrann övervakning. Dosjustering av respektive läkemedel kan krävas.
Paklitaxel	Paklitaxel: Ingen förändring av plasmakoncentration visades med paklitaxelkoncentrat. Inga studier har utförts med albuminbundna nanopartiklar.	Noggrann övervakning. Dosjustering av paklitaxel kan krävas.
Vinkristin, vinblastin (vincaalkaloider)	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av vincaalkaloider-	Noggrann övervakning eftersom det kan göra att biverkningar uppkommer tidigare och/eller blir allvarligare.
<b>Antipsykotika, anxiolytika och hypnotika</b>		
Triazolam Alprazolam Midazolam, oralt	AUC: ↑ har observerats C <sub>max</sub> : ↑ har observerats	Kontraindicerat på grund av risken för potentiellt förlängd eller ökad sedering och andningsdepression (se avsnitt 4.3).
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 6-faldig	Kontraindicerat på grund av en ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.3).
Pimozid	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av pimozid.	Kontraindicerat på grund av risken för allvarliga kardiovaskulära händelser inklusive QT-förlängning (se avsnitt 4.3).
Sertindol	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av sertindol.	Kontraindicerat på grund av risken för QT-förlängning (se avsnitt 4.3).
Quetiapin	Quetiapin: AUC: ↑ 6,2-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 3,4-faldig	Kontraindicerat eftersom det kan öka quetiapinrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.3).
Haloperidol	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av haloperidol.	Rekommenderas ej på grund av den ökade risken för förlängning av QT-intervallet och extrapyramidala symtom. Det kan bli nödvändigt att minska dosen av haloperidol.
Reboxetin	Reboxetin: AUC: ↑ 1,5-faldig av båda enantiomerer	Rekommenderas ej på grund av reboxetins smala terapeutiska marginal.

Läkemedel per terapeutiskt område	Förväntad effekt på läkemedelsnivåer	Rekommendation för samtidig administrering
Midazolam, iv	Midazolam: AUC: ↑ 1,6-faldig	Noggrann övervakning. Dosjustering av midazolam iv kan krävas.
Buspiron	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av buspiron.	Noggrann övervakning. Dosjustering av buspiron kan krävas.
Aripiprazol:	Aripiprazol: AUC: ↑ 1,6-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,4-faldig	Noggrann övervakning. Aripiprazoldosen bör sänkas till cirka hälften av den ordinerade dosen.
Risperidon	Potentiell ↑ av AUC för risperidon:	Noggrann övervakning. Dosjustering av risperidon kan krävas.
<b>Antivirala-läkemedel</b>		
Sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1 000/100 mg 2 gånger dagligen)	Sakvinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Ketokonazol AUC: ↑ 2,7-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,5-faldig (CYP3A4-enzymhämmning av ritonavir)	Kontraindicerat på grund av risken för QT-förlängning (se avsnitt 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,7-faldig  Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3-faldig C <sub>max</sub> : ↔  Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,1-faldig t <sub>1/2</sub> : ↑ 4-faldig	Kontraindicerat på grund av den ökade risken för biverkningar (se avsnitt 4.3).
Nevirapin	Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28-faldig C <sub>max</sub> : ↓ 0,56-faldig Nevirapin: plasmanivåer: ↑1,15–1,28-faldiga jämfört med historiska kontroller  (CYP3A-enzyminduktion)	Rekommenderas ej.
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 5-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 3,4-faldig	Noggrann övervakning. Maravirokdosen bör sänkas till 150 mg två gånger dagligen.
Indinavir	Indinavir (600 mg 3 ggr dagligen): AUC= 0,8-faldig C <sub>min</sub> : ↑ 1,3-faldig (I relation till indinavir 800 mg 3 ggr dagligen som monoterapi)	Noggrann övervakning. Dosreduktion av indinavir till 600 mg var 8:e timme bör övervägas.
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 1,6-faldig  (CYP3A-enzymhämmning)	En dosreduktion av ketokonazol bör övervägas vid samtidig administrering med ritonavir doserat som ett antiretroviralt medel eller som en farmakokinetisk förstärkare. (Se även ”Effekter av andra läkemedel på metabolismen för Ketoconazole HRA”).

Läkemedel per terapeutiskt område	Förväntad effekt på läkemedelsnivåer	Rekommendation för samtidig administrering
<b>Betablockerare</b>		
Nadolol	↑ av plasmakoncentrationer av nadolol har observerats	Noggrann övervakning. Dosjustering av nadolol kan krävas.
<b>Kalciumkanalblockerare</b>		
Felodipin Nisoldipin	AUC: ↑ har observerats Cmax: ↑ har observerats	Kontraindicerat på grund av en ökad risk för ödem och kongestiv hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).
Övriga dihydropyridiner Verapamil	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av dessa läkemedel	Noggrann övervakning. Dosjustering av dihydropyridiner och verapamil kan krävas.
<b>Kardiovaskulära läkemedel, diverse</b>		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0- till 3,9-faldig	Kontraindicerat på grund av potentialen för allvarliga kardiovaskulära händelser inklusive QT-förlängning (se avsnitt 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2-faldig C <sub>max</sub> : ↑ 2-faldig	Rekommenderas ej på grund av potentialen för levertoxicitet (se avsnitt 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8-faldig	Noggrann övervakning. Dosjustering av aliskiren kan krävas.
<b>Diuretika</b>		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5-faldig	Kontraindicerat på grund av en ökad risk för hyperkalemi och hypotoni (se avsnitt 4.3).
<b>Mag-tarmläkemedel</b>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5-faldig	Noggrann övervakning. Dosjustering av aprepitant kan krävas.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0-faldig Cmax: ↑ 3,0-faldig	Rekommenderas ej på grund av en ökad risk för QT-förlängning.
Naloxegol	Naloxegol AUC: ↑ 12,9-faldig Cmax: ↑ 9,6-faldig	Rekommenderas ej
<b>Immunsuppressiva medel</b>		
Everolimus Sirolimus (rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3-faldig Cmax: ↑ 4,1-faldig Sirolimus (rapamycin): AUC: ↑ 10,9-faldig Cmax: ↑ 4,4-faldig	Kontraindicerat på grund av den stora ökningen av dessa läkemedels koncentrationer (se avsnitt 4.3).

<b>Läkemedel per terapeutiskt område</b>	<b>Förväntad effekt på läkemedelsnivåer</b>	<b>Rekommendation för samtidig administrering</b>
Temsirolimus  Takrolimus Cyklosporin Budesonid: Ciklesonid	Temsirolimus: AUC: ↔ Cmax: ↔ Ciklesonid, aktiv metabolit: AUC: ↑ 3,5-faldig  Resten av läkemedlen ↑ av plasmakoncentrationer av dessa läkemedel har observerats	Rekommenderas ej om det inte är nödvändigt. Noggrann övervakning och dosjustering av dessa läkemedel kan krävas.
Dexametason, flutikason, metylprednisolon	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av dessa läkemedel	Noggrann övervakning. Dosjustering av dessa läkemedel kan krävas.
<b>Lipidsänkande medel</b>		
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin*	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av dessa läkemedel	Kontraindicerat på grund av en ökad risk för skelettmuskeltotoxicitet inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.3).
<b>Läkemedel för respiratoriska sjukdomar</b>		
Salmeterol:	Salmeterol: AUC: ↑ 15-faldig Cmax: ↑ 1,4-faldig	Rekommenderas ej på grund av en ökad risk för QT-förlängning.
<b>Urologiska medel</b>		
Fesoterodin Tolterodin: Solifenacin	Fesoterodin, aktiv metabolit: AUC: ↑ 2,3-faldig Cmax: ↑ 2,0-faldig  Solifenacin: AUC: ↑ 3,0-faldig  ↑ av plasmakoncentrationer av tolterodin har observerats	Rekommenderas ej på grund av en ökad risk för QT-förlängning. Fesoterodin och solifenacin är kontraindicerade till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).
<b>Fosfodiesteras(PDE5)-hämmare</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4-faldig Cmax: ↑ 1,2-faldig  Vardenafil: AUC: ↑ 10-faldig Cmax: ↑ 4-faldig  Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av sildenafil	Rekommenderas ej på grund av en ökad risk för biverkningar.  Vardenafil är kontraindicerat för män över 75 år (se avsnitt 4.3).
<b>Övrigt</b>		
Tolvaptan	↑ av plasmakoncentrationer av tolvaptan har observerats	Kontraindicerat på grund av en ökning av plasmakoncentrationerna (se avsnitt 4.3).
Mizolastin Halofantrin	Potentiell ↑ av plasmakoncentrationer av dessa läkemedel	Kontraindicerat på grund av potentialen för allvarliga kardiovaskulära händelser inklusive QT-förlängning (se avsnitt 4.3).

Läkemedel per terapeutiskt område	Förväntad effekt på läkemedelsnivåer	Rekommendation för samtidig administrering
Kolkicin:	↑ av plasmakoncentrationer av kolkicin har observerats	Rekommenderas ej på grund av en potentiell ökning av kolkicinrelaterad toxicitet. Kontraindicerat till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).
Cinacalcet:	Cinacalcet: AUC: ↑ 2-faldig Cmax: ↑ 2-faldig	Noggrann övervakning. Dosjustering av cinacalcet kan krävas.
Ebastin:	↑ av plasmakoncentrationer av ebastin har observerats	Rekommenderas ej på grund av en ökad risk för QT-förlängning.

\* Rosuvastatin är inte ett CYP3A4-substrat. Ketokonazol producerade ingen förändring av farmakokinetiken för rosuvastatin. Därför är det osannolikt att samtidig administrering av ketokonazol och rosuvastatin ökar risken för toxicitet av rosuvastatin. Övriga statiner som inte är CYP3A4-substrat (pravastatin och fluvastatin) kan administreras samtidigt med ketokonazol.

### Övriga interaktioner

Undantagsfall av en disulfiramliknande reaktion har rapporterats när ketokonazol administrerades samtidigt med alkohol, kännetecknad av rodnad, utslag, perifera ödem, illamående och huvudvärk. Alla symtom försvann helt inom några timmar.

Samtidig administrering av ketokonazol och pasireotid rekommenderas inte eftersom kombinationen kan leda till QT-förlängning hos patienter med kända störningar i hjärtrytmen.

Det saknas evidens för interaktion mellan ketokonazol och andra hämmare av steroidogenes (dvs. metyrapon).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ketokonazol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Prekliniska data visar att ketokonazol passerar placenta och är teratogent. Ketokonazol är kontraindicerat under graviditet och bör inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3).

### Amning

Eftersom ketokonazol utsöndras i bröstmjolk ska mödrar som behandlas avstå från att amma medan de behandlas med Ketoconazole HRA (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Studier på djur har visat effekter på hanars och honors reproduktionsparametrar (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ketokonazol har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör förvarnas om risken för yrsel och dåsighet (se avsnitt 4.8) och uppmanas att avstå från att framföra fordon och använda maskiner om något av dessa symtom uppkommer.

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

De mest frekventa biverkningarna är binjureinsufficiens, illamående, kräkning, buksmärta, diarré, klåda, utslag och förhöjda leverenzymmer.

Den allvarligaste biverkningen är levertoxicitet, primärt som akut hepatocellulär toxicitet men kan även leda till kolestatisk skada eller ett blandat toxicitetsmönster. ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubin och alkaliskt fosfat bör kontrolleras med täta intervall under behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Tabellista med biverkningar

Säkerheten för ketokonazol har utvärderats baserat på publicerad litteratur och användning av ketokonazol som behandling mot svamp.

Biverkningarna som listas nedan i tabell 2 är klassificerade enligt organsystem. Frekvensgrupperingarna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i sjunkande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Incidens av biverkningar och markanta avvikelser i laboratorievärden som rapporterats i litteraturen hos vuxna och adolescenta patienter

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mindre vanliga	Trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Allergiska tillstånd inklusive anafylaktisk chock, anafylaktoid reaktion och anafylaktisk reaktion och angioödem
<i>Endokrina systemet</i>	Vanliga	Binjureinsufficiens
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Alkoholintolerans, anorexi, ökad aptit
<i>Psykiska störningar</i>	Ingen känd frekvens	Sömnlöshet, nervositet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mindre vanliga  Ingen känd frekvens	Huvudvärk, yrsel, somnolens  Förhöjt intrakraniellt tryck (papillödem, utbuktande fontanell), parestesi
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens	Fotofobi
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Ingen känd frekvens	Näsblödning
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga Ingen känd frekvens	Illamående, buksmärta, kräkning, diarré Dyspepsi, flatulens, missfärgad tunga, muntorrhet, dysgeusi
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket vanliga Sällsynta	Onormal leverfunktion Allvarligt levertoxicitet, inklusive gulsot, hepatit, levernekros, levercirros, leversvikt inklusive fall som kräver transplantation eller leder till döden.
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga  Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Klåda, utslag  Nässelfeber, alopeci Ljuskänslighet, erythema multiforme, dermatit, erytem, xeroderma



<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Ingen känd frekvens	Myalgi, artralgi
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Ingen känd frekvens	Menstruationsrubbnig, azoospermi, erektil dysfunktion, gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga  Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Asteni  Pyrexia Perifera ödem, allmän sjukdomskänsla, värmevallningar
<i>Undersökningar</i>	Mycket vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzymmer Minskat trombocytantal Övergående sänkning av testosteronkoncentrationer

### Beskrivning av selekterade biverkningar

#### *Levertoxicitet*

Allvarlig levertoxicitet orsakad av ketokonazolbehandling är sällsynt (1/15 000). Akut hepatocellulär skada har främst observerats liksom kolestatisk skada eller ett blandat toxicitetsmönster. Dödsfall har rapporterats, särskilt när behandlingen har fortsatt trots förhöjda leverenzymmer. Höjningar av leverenzymmer ( $\leq 5$  ggr normalvärdet och  $> 5$  ggr normalvärdet) observerades hos ~13,5 % respektive ~2,5 % av patienterna och uppkom mestadels inom de första 6 månaderna av behandlingen. Leverenzymnivåerna återgick till det normala inom 2–12 veckor efter en dossänkning eller utsättning av ketokonazol. Levertoxicitet förefaller inte vara dosberoende. Alla potentiella associerade faktorer för levertoxicitet, och onormala nivåer av leverenzymmer som detekterats före insättningen av ketokonazol bör tas med i beräkningen innan man överväger att behandla med ketokonazol. Ketokonazol bör inte administreras när leverenzymnivåerna är högre än 2 gånger den övre normalgränsen eller i samband med andra levertoxiska läkemedel. Leverenzymnivåerna bör kontrolleras en gång i veckan under den första månaden med behandling och därefter varje månad i 6 månader. Om man upptäcker en höjning av leverenzymnivåerna med mindre än 3 gånger den övre normalgränsen, bör leverfunktionen testas mer frekvent och den dagliga dosen sänkas med minst 200 mg. Om leverenzymnivåerna stiger med mer än 3 gånger den övre normalgränsen, bör ketokonazol sättas ut omedelbart och inte sättas in igen eftersom det finns en risk för allvarig levertoxicitet.

#### *Binjureinsufficiens*

Binjureinsufficiens kan uppkomma hos patienter på ketokonazol utan kortikosteroidersättning (endast blockeringsregim) eller om behandlingen med glukokortikoidersättning är otillräcklig (för patienter som behandlas med ”block and replace”). Övervaka och instruera patienter avseende tecken och symtom i samband med hypokortisolism (t.ex. svaghet, trötthet, anorexi, illamående, kräkning, , hypotoni, hyponatremi, hyperkalemi eller hypoglykemi). Binjureinsufficiens kan detekteras genom regelbunden klinisk bedömning och regelbundna kontroller av kortisolnivåerna i plasma/serum eller saliv. Om binjureinsufficiens uppkommer bör behandlingen med Ketoconazole HRA sättas ut temporärt eller dosen sänkas, och om det behövs ska kortikosteroidersättning sättas in.

#### Pediatrik population

Frekvensen av levertoxicitet kan vara högre hos ungdomar än hos vuxna. I litteraturen beskrivs utvecklingen av grav levertoxicitet hos två av 24 pediatrika patienter som behandlades med ketokonazol. En 14-årig flicka som behandlades för Cushings syndrom med ketokonazol 200 mg två gånger dagligen fick en månad senare gulsot, feber, anorexi, illamående och kräkning. Ketokonazol stoppades, men hon försämrades snabbt och avled. En 17-årig flicka behandlades med ketokonazol 1 200 mg/dag för cancer i binjuren med levermetastas och hade förändrade leverfunktionstester vid 22 dagar. Efter utsättning av ketokonazol återgick leverenzymerna till normala nivåer inom 3 veckor (avsnitt 5.1).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen känd antidot mot ketokonazol. Den högsta dosen som har använts för behandling av Cushings syndrom är 1 600 mg/dag.

I händelse av en oavsiktlig överdos utgörs behandlingen av stödjande åtgärder. Inom den första timmen efter intag kan magsköljning utföras. Aktivt kol kan ges om det anses lämpligt.

Om det finns tecken som tyder på binjureinsufficiens kan man, utöver de generella åtgärderna för att eliminera läkemedlet och minska dess absorption, ge 100 mg hydrokortison med en gång, tillsammans med infusioner av saltlösning och glukos. Det är nödvändigt med noggrann övervakning: blodtryck och vätske- och elektrolytbalans ska kontrolleras i några dagar.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: KORTIKOSTEROIDER FÖR SYSTEMISKT BRUK, Antikortikosteroider, ATC-kod: H02CA03

#### Verkningsmekanism

Ketokonazol hämmar steroidogenes. Ketokonazol är ett imidazolderivat som är en potent hämmare av kortisolsyntes på grund av dess förmåga att hämma flera cytokrom P450-enzymerna i binjurarna. Ketokonazol hämmar främst aktiviteten hos  $17\alpha$ -hydroxylas, men det hämmar även 11-hydroxyleringssteg, och i högre doser enzymet som klyver kolesterols sidokedja. Därför hämmar ketokonazol syntesen av kortisol och aldosteron. Ketokonazol är också en potent hämmare av androgensyntes, genom att hämma aktiviteten av C17-20-lyas i binjurarna och även i Leydig-celler.

Bortsett från en binjureblockerande effekt kan ketokonazol även ha direkta effekter på kortikotropa tumörceller hos patienter med Cushings syndrom.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för ketokonazol i behandlingen av Cushings syndrom oavsett orsak har beskrivits i flera publicerade retrospektiva studier, journalgranskningar och fallrapporter. Kontroll av kortisolnivåer, antingen i serum/plasma eller urin, har använts för att bedöma behandlingens effekt, tillsammans med utvärderingen av kliniska symtom på Cushings syndrom. Fler än 800 patienter har behandlats med ketokonazol med varierande behandlingstid och -modaliteter. Cirka 200 patienter behandlades längre än 6 månader och några av dem behandlades i flera år.

Nivåerna av fritt kortisol i urinen (UFC) normaliserades hos cirka 50 % av patienterna på ketokonazol. Svarefrekvenser varierade mellan 43 och 80 % beroende på studierna och definitionskriterierna för ett svar. Cirka 75 % av patienterna uppnådde en sänkning på mer än 50 % av UFC-nivåerna på ketokonazol jämfört med nivåerna före behandlingen.

#### *Kombinationsbehandling*

Ketokonazol har använts både som monoterapi och i kombination med andra läkemedel, främst med metyrapon, till patienter med allvarligare sjukdom eller till patienter som inte svarar fullständigt på en enda aktiv substans eller till patienter som behöver en dosreduktion av minst ett av läkemedlen för att öka toleransen. Ketokonazol har även använts tillsammans med andra behandlingsformer inklusive operation och strålbehandling av hypofysen. Totalt sett har ketokonazol visat sig vara ett effektivt läkemedel för

normalisering av kortisolnivåer i samtliga fall av Cushings syndrom och om den tolereras kan en ketokonazolbehandling fortgå under lång tid.

#### *”Escape phenomenon”*

Hos cirka 10 till 15 % av alla patienter som behandlas med ketokonazol observeras ett ”escape phenomenon” vilket förstärker behovet av en långvarig klinisk och biokemisk uppföljning av dessa patienter. Om ett sådant fenomen uppkommer kan det krävas en ytterligare doshöjning för att hålla kvar kortisolnivåerna inom det normala intervall.

#### **Användning vid Cushings syndrom**

Data från 535 patienter med Cushings sjukdom som behandlades med ketokonazol, tillsammans med 13 individuella fallrapporter, är tillgängliga i litteraturen. I en retrospektiv studie som utfördes på flera franska kliniker, följdes 200 patienter med Cushings syndrom mellan 1995 och 2012. Vid det sista besöket kontrollerades 78 patienter (49,3 %), varav 37 patienter (23,4 %) hade uppnått partiell kontroll med minst 50 % sänkning av UFC (fritt kortisol i urinen) (utan normalisering), och 43 patienter (27,2 %) hade oförändrade UFC-nivåer. Vid den sista uppföljningen hade de kliniska tecknen förbättrats hos 74/134 patienter (55,2 %), hypertoni hos 36/90 patienter (40 %), hypokalemi hos 10/26 patienter (38,4 %) och diabetes mellitus hos 23/39 patienter (59 %).

#### **Användning vid ektopiskt adenokortikotrop hormon (ACTH)-syndrom**

Data från 91 patienter med ektopiskt ACTH-syndrom som behandlades med ketokonazol granskades, tillsammans med 18 individuella fallrapporter. I en kanadensisk studie uppvisade 10 av de 12 bedömningsbara patienterna (av 15), en sänkning av nivåerna av fritt kortisol i urinen, men endast fem hade uppnått fullständig normalisering på ketokonazoldoser på 400 till 1 200 mg/dag. Klinisk förbättring av hypokalemi, metabolisk alkalos, diabetes mellitus och hypertoni uppkom även utan fullständigt hormonellt svar.

#### **Användning vid ACTH-oberoende Cushings syndrom**

Data från 17 patienter med binjuretumörer och från 2 patienter med primär nodulär adrenokortikal hyperplasi (NAH) som behandlades med ketokonazol är tillgängliga i litteraturen tillsammans med 17 individuella fallrapporter om patienter med benigna eller maligna tumörer eller NAH och 2 pediatrika fall av McCune-Albrights syndrom. Förbättring av kliniska symtom observerades hos de flesta av patienterna efter insatt behandling. Hos patienter med cancer i binjurebarken var dock förbättringen av hyperkortisolism på ketokonazol begränsad i vissa fall.

#### Pediatrik population

Data om 24 pediatrika patienter med endogent Cushings syndrom som behandlats med ketokonazol är tillgängliga i litteraturen, av vilka 16 var äldre än 12 år och 8 var yngre än 12 år.

Behandling med ketokonazol för pediatrika patienter medförde normalisering av nivåerna av fritt kortisol i urinen och klinisk förbättring, inklusive återhämtning av tillväxthastighet och gonadfunktion, normalisering av blodtryck, förbättring av symtom på Cushings syndrom och viktnedgång i de flesta fall. Doserna som användes till ungdomar över 12 år var likartade med doserna som användes till vuxna patienter med endogent Cushings syndrom.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Ketokonazol är en svag dibasisk aktiv substans och kräver alltså surhet för upplösning och absorption. Genomsnittliga toppkoncentrationer i plasma på cirka 3,5 µg/ml uppnås inom 1 till 2 timmar, efter oral administrering av en engångsdos på 200 mg som tas vid måltid.

C<sub>max</sub> och AUC ökar mer än proportionellt med dosen. Vid steady state rapporterades genomsnittliga toppkoncentrationer på 1,7 µg/ml till 15,6 µg/ml för totala dagliga doser på 200 mg till 1 200 mg.

## Distribution

*In vitro* är plasmaproteinbindningen cirka 99 %, främst till albuminfraktionen. Ketokonazol har en omfattande distribution i vävnader, men det är bara en försumbar andel av ketokonazol som når cerebrospinalvätskan.

## Metabolism

Ketokonazol metaboliseras omfattande till ett stort antal inaktiva metaboliter. *In vitro*-studier har visat att CYP3A4 är det viktigaste enzymet som är involverat i metabolismen av ketokonazol.

De viktigaste identifierade metaboliska vägarna är oxidation och nedbrytning av imidazol- och piperazinringarna, oxidativ O-dealkylering och aromatisk hydroxylering.

Ketokonazol är en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp. Det har inte visats att ketokonazol inducerar sin egen metabolism.

## Eliminering

Plasmaeliminering är bifasisk med en halveringstid på 2 timmar under de första 10 timmarna och 8 timmar därefter. Halveringstiden för ketokonazol ökar med dosen och behandlingens längd. Vid doser på > 400 mg/dag har halveringstider på 3 till 10 timmar rapporterats. Cirka 13 % av dosen utsöndras i urinen, av vilken 2 till 4 % är oförändrat läkemedel. Den huvudsakliga elimineringsvägen är via gallan till tarmkanalen.

## Särskild population

### *Barn*

Baserat på begränsade data, är de farmakokinetiska parametrarna (AUC,  $C_{max}$  och halveringstid) för ketokonazol för doser på 5 till 10 mg/kg/dag, vilket ungefär motsvarar dagliga doser på 200–800 mg, likartade för barn och vuxna.

### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiken för ketokonazol var inte signifikant annorlunda hos patienter med njursvikt jämfört med friska försökspersoner.

### *Äldre patienter*

Det har inte gjorts någon formell utvärdering av effekten av ålder på farmakokinetiken för ketokonazol. Det finns inga data som tyder på något behov av en specifik dosjustering i denna population.

*In vitro*-data tyder på att ketokonazol är en potent hämmare av OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 och OCT2 och i mindre grad av OAT1 och BSEP. Hämmning av dessa olika transportörer vid kliniskt relevanta koncentrationer av ketokonazol kan inte uteslutas.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den toxikologiska profilen för ketokonazol har fastställts från långvariga studier på råttor och hundar.

Skelettskörhet och brutna ben rapporterades hos råttor men observerades inte hos andra djurslag.

Förenligt med den farmakologiska verkan av ketakonazol sågs effekter på binjurar och gonader hos råttor och hundar.

Förhöjda nivåer av leverenzymerna och histologiska förändringar i levern bestående av dosrelaterad ansamling av lipofuscin i hepatocyterna rapporterades hos råttor och hundar efter upprepad administrering av ketokonazol.

Elektrofysiologiska studier har visat att ketokonazol hämmar den snabbverkande komponenten i ”delayed rectifier”-kaliumströmmen i hjärtat, förlänger aktionspotentialens längd, och kan förlänga QT-intervallet. Inga modifieringar av EKG registrerades dock hos hundar vid dagliga doser på upp till 40 mg/kg som administrerades i 12 månader.

Ketokonazol var inte genotoxiskt in vitro eller in vivo. Den genotoxiska potentialen blev dock inte tillräckligt fastställd för den föreslagna doseringsregimen i behandlingen av endogent Cushings syndrom. Ketokonazol är inte karcinogent.

I reproduktionsstudier försämrade ketokonazol fertiliteten hos hanar och honor. Doser på 25 mg/kg och högre till hanråttor och hanhundar producerade avvikelser i sperma och nedsatt fertilitet hos råttor. Ketokonazol vid doser på upp till 40 mg/kg hade inga effekter på honråttors fertilitet, medan doser på 75 mg/kg och högre minskade dräktighetsfrekvensen och antalet implantationsställen. Doser på 80 och 160 mg/kg hämmade ägglossning hos ej fullvuxna råttor. Ketokonazol vid doser på 40 mg/kg/dag och högre producerar evidens för embryotoxicitet och teratogenicitet hos råttor och kaniner. Observerade teratogena effekter var främst skelettanomalier, inklusive gomspalt, braktyli, ektroaktyli och syndaktyli. Behandling av juvenila råttor i 30 dagar med början vid 21 dagars ålder försenade könsmognaden. Effekter på reproduktion hos människa kan inte uteslutas.

Studier av dräktiga råttor och marsvin med <sup>3</sup>H-ketokonazol indikerar att ketokonazol passerar placenta.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Majsstärkelse  
Laktosmonohydrat  
Povidon  
Mikrokristallin cellulosa  
Kolloidal silica  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Alu-blister med 10 tabletter.  
Förpackningar som innehåller 60 tabletter (6 blister med 10 tabletter).

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Frankrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/965/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 november 2014

Datum för den senaste förnyelsen: <DD månad ÅÅÅÅ>

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER  
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): Observationsregister i flera länder för att samla in klinisk information om patienter med Cushings syndrom som exponerats för ketokonazol (om möjligt helst med användning av befintligt Europeiskt register över Cushings syndrom (ERCUSYN)), för att bedöma mönster för läkemedelsanvändning och för att dokumentera säkerheten (t.ex. levertoxicitet, QT-förlängning) och effektiviteten för ketokonazol	Lämnas in årligen

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter  
ketokonazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 200 mg ketokonazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS )**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/965/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ketoconazole HRA

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ketoconazole HRA 200 mg tabletter  
ketokonazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

HRA Pharma Rare Diseases

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Ketoconazole HRA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ketoconazole HRA
3. Hur du tar Ketoconazole HRA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ketoconazole HRA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Ketoconazole HRA är och vad det används för**

Ketoconazole HRA är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen ketokonazol med en antikortikosteroid verkan. Det används för att behandla endogent Cushings syndrom (när kroppen producerar för mycket kortisol) hos vuxna och ungdomar över 12 år.

Cushings syndrom orsakas av en överproduktion av ett hormon som kallas kortisol och produceras av binjurarna. Ketoconazole HRA kan blockera verkan av de enzymer som står bakom bildandet av kortisol och kan alltså minska kroppens överproduktion av kortisol och förbättra symtomen på Cushings syndrom.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Ketoconazole HRA**

**Ta inte Ketoconazole HRA**

- om du är allergisk mot ketokonazol och/eller imidazol-läkemedel mot svamp eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har leverproblem
- om du är gravid
- om du ammar
- om du tidigare haft oregelbundna hjärtslag
- om du tar något av följande läkemedel:
  - vissa läkemedel som sänker blodkolesterol: simvastatin, atorvastatin, lovastatin
  - vissa hjärtläkemedel: epleronon, dronedaron, disopyramid, felodipin, nisoldipin, ranolazin
  - vissa läkemedel som används för att behandla malaria: kinidin, halofantrin



- vissa läkemedel som används mot svåra psykiska sjukdomar och svår depression: pimozid, sertindol, lurasidon, quetiapin
- vissa läkemedel som används för att behandla allergier: mizolastin
- dabigatran – läkemedel som används för att förhindra att det bildas blodproppar
- vissa läkemedel som används mot sömnproblem och ångest: triazolam, alprazolam, midazolam (tas via munnen)
- vissa läkemedel som används mot migränanfall: dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin) ergotamin och metylergometrin (metylergonovin)
- vissa läkemedel som används mot cancer: irinotekan, everolimus
- sirolimus: används för att förhindra att kroppen avstöter en transplanterad njure
- tolvaptan som används för en särskild sjukdom som kallas ”syndrom med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon”
- vardenafil för män över 75 år – läkemedel för att behandla erektionsstörningar hos vuxna män
- vissa läkemedel mot HIV: sakvinavir/ritonavir, sakvinavir
- vissa läkemedel för behandling av långvarig (kronisk) hepatit C (en infektionssjukdom som påverkar levern och orsakas av hepatit C-virus): paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)
- metadon: läkemedel för att behandla drogberoende
- Patienter med njursjukdomar:
  - kolkicin: läkemedel mot gikt
  - fesoterodin och solifenacin: läkemedel för att behandla symtomen på en överaktiv blåsa
  - telitromycin och klaritromycin: läkemedel som används för att behandla infektioner

Ta inte Ketoconazole HRA om något av ovanstående gäller för dig. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ketoconazole HRA om du känner dig osäker.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ketoconazole HRA.

### *Leversjukdom*

Tala med läkaren om du tidigare haft en leversjukdom. Du bör känna till att dina leverenzymtester kommer att kontrolleras regelbundet innan du påbörjar behandlingen, en gång i veckan under den första månaden efter påbörjad behandling med Ketoconazole HRA och därefter varje månad i 6 månader på grund av risken för allvarlig levertoxicitet. Dessa tester kommer sedan att kontrolleras igen om läkaren höjer din dagliga dos av ketoconazol. **Du ska sluta med behandlingen och kontakta läkare omedelbart om du känner dig dålig eller får symtom som bristande aptit, illamående, kräkning, trötthet, gulsot, buksmärta eller mörk urin.**

### *Specifik doseringsregim*

Om du behandlas med glukokortikoidersättning samtidigt med Ketoconazole HRA ska din läkare informera dig om hur du anpassar dosen av glukokortikoidersättning om du är utsatt för stress eller ska opereras eller har en infektion. Dessutom får du ett akutkort och en glukokortikoidsats att använda vid akut behov.

### *Binjurefunktion*

Din binjurefunktion kommer att kontrolleras med regelbundna intervall eftersom det är vårdstandarden vid uppföljning av Cushings syndrom-behandling och eftersom binjuresvikt kan uppkomma under behandlingen. Du ska kontakta läkare omedelbart om du får symtom som svaghet, trötthet, bristande aptit, illamående, kräkning eller lågt blodtryck.

### *Hjärtsjukdom*

Ketoconazole HRA kan förändra hur ditt hjärta slår – detta kan vara allvarligt. **Kontakta din läkare omedelbart om du får hjärtklappning eller oregelbundna hjärtslag under behandlingen.**

### *Befintliga inflammatoriska/autoimmuna sjukdomar*

Tala om för läkaren om du har en autoimmun sjukdom. I så fall kommer du att övervakas noga.

## Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte för barn under 12 år på grund av bristen på data för dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Ketoconazole HRA**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. **Det finns vissa läkemedel som inte får tas samtidigt med Ketoconazole HRA (se avsnitt 2).** Tala med läkare eller apotekspersonal för att få mer information om du tar Ketoconazole HRA samtidigt med andra läkemedel.

Läkemedel som kan interagera med Ketoconazole HRA innefattar:

- pasireotid, ett annat läkemedel som används för att behandla en undergrupp av Cushings syndrom eftersom det kan leda till svåra biverkningar hos patienter som lider av hjärtsjukdomar
- läkemedel som tas via munnen för att förhindra bildning av blodproppar: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol, warfarin och andra kumarinliknande medel
- HIV-läkemedel som maravirok, indinavir, nevirapin, ritonavir
- vissa läkemedel som används mot cancer, t.ex. vincaalkaloider, busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paklitaxel, vinkristin, vinblastin, kabozantinib, dabrafenib, kabazitaxel, krizotinib och ibrutinib
- vissa läkemedel som används för att behandla infektioner: rifabutin, telitromycin, rifampicin, isoniazid, klaritromycin, isavukonazol
- vissa medel mot diabetes: repaglinid, saxagliptin, tolbutamid
- vissa läkemedel som används vid psykiska sjukdomar: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboxetin, risperidon
- vissa hjärtläkemedel – verapamil, digoxin, nadolol, aliskiren
- vissa epilepsiläkemedel: karbamazepin, fenytoin
- vissa glukokortikoider – t.ex. budesonid, flutikason, dexametason, metylprednisolon, ciklesonid
- vissa starka smärtstillande medel (narkotika) – t.ex. alfentanil, fentanyl, buprenorfin (som injektion och sublingualt), oxykodon
- vissa läkemedel som används mot illamående och kräkning: domperidon, aprepitant
- naloxegol (medicin för behandling av förstoppning som specifikt orsakats av starka smärtstillande medel)
- solifenacin, fesoterodin hos patienter med nedsatt njurfunktion
- övriga: sildenafil, tolterodin, mitotan, prazikvantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (via injektion), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinacalcet, takrolimus, ebastin, cyklosporin, kolkicin

Du ska inte ta antacida (t.ex. aluminiumhydroxid) eller andra läkemedel mot sur mage på minst 2 timmar efter intaget av Ketoconazole HRA (se avsnittet Varningar och försiktighet).

### **Ketokonazole HRA med alkohol**

Ingen alkohol ska konsumeras under behandling med ketokonazol.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Ta inte detta läkemedel under graviditet. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amma inte ditt barn om du tar Ketoconazole HRA.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel eller dåsighet har rapporterats under behandling med Ketoconazole HRA. Kör inte bil och använd inte maskiner om du får dessa symtom.

### **Ketoconazole HRA innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Ketoconazole HRA**

Insättning och uppföljning av behandlingen måste övervakas av specialister inom endokrinologi.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren testar ditt blod innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen för att upptäcka eventuella avvikelser och även för att mäta nivåerna av kortisol. Dosen anpassas till ditt tillstånd med målet att återställa normala kortisolnivåer.

Den rekommenderade inledande dosen är vanligtvis 600 mg per dag som tas oralt (3 tabletter per dag uppdelat på 3 olika tillfällen). Det kan krävas en dos från 400 mg/dag (2 tabletter) till 1 200 mg/dag (6 tabletter) som tas oralt uppdelat på 2 till 3 doser för att återställa normala kortisolnivåer.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Ketoconazole HRA**

Om du har tagit mer än den ordinerade dosen av Ketoconazole HRA, måste du kontakta läkaren omedelbart.

#### **Om du har glömt att ta Ketoconazole HRA**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmer att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Fortsätt sedan med det vanliga schemat enligt ordinationen. Ändra inte den ordinerade dosen själv.

#### **Om du slutar att ta Ketoconazole HRA**

Om du avbryter behandlingen med Ketoconazole HRA kan din kortisolnivå stiga igen och dina symtom kan komma tillbaka. Därför ska du inte sluta att ta Ketoconazole HRA om inte läkaren säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Leverproblem kan uppkomma i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).

Sluta genast att ta Ketoconazole HRA och tala om för läkaren om du får något av följande:

- långvarig svår huvudvärk eller dimsyn
- svår aptitbrist (anorexi)
- viktnedgång
- illamående eller kräkningar
- ovanlig trötthet eller feber
- magsmärta
- muskelsvaghet
- gul hud eller gula ögonvitor
- ovanligt mörk urin eller blek avföring

Binjureinsufficiens är vanlig och kan vara en allvarlig biverkning. Ketoconazole HRA kan tillfälligt minska mängden hormoner som produceras av dina binjurar (kortisol) till under det normala intervallet men din läkare korrigerar detta med hjälp av lämpliga hormonläkemedel eller genom att justera dosen av Ketoconazole HRA. Du ska kontakta läkare omedelbart om du får symtom som svaghet, trötthet, förlorad aptit, illamående, kräkning eller lågt blodtryck.

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- En förhöjd nivå av leverenzymmer i blodet

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Illamående
- Buksmärta
- Kräkning
- Diarré
- Hudreaktioner (klåda, utslag)

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Allergiska reaktioner som i sällsynta fall kan vara allvarliga
- Förändring av laboratoriemarkörer
- Minskat trombocytantal
- Huvudvärk
- Yrsel
- Sömnighet
- Hudreaktioner (nässelutslag)
- Hårfall
- Trötthet

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Pyrexia (feber)

**Biverkningar med okänd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Sömlöshet
- Nervositet
- Alkoholintolerans
- Aptitförlust eller ökad aptit
- Huvudvärk
- Pirrande eller stickande känsla
- Ljuskänslighet
- Blödning från näsan
- Dyspepsi (matsmältningsbesvär)
- Gaser
- Missfärgad tunga
- Muntorrhet
- Förändrad smakupfattning
- Hudrodnad, torr hud, klåda
- Fotosensitivitet (ökad reaktion mot solljus: rodnad, kliande utslag)
- Muskelsmärta
- Ledsmärta
- Menstruationsstörningar
- Azoospermi (inga spermier)
- Erektionsstörningar
- Gynekomasti (förstorade bröstkörtlar hos män)
- Perifera ödem (svullna ben)
- Allmän sjukdomskänsla
- Värmevallning
- Övergående minskning av mängden testosteron, ett manligt hormon (androgen) som produceras i kroppen, främst i testiklarna

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Ketoconazole HRA ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ketokonazol. En tablett innehåller 200 milligram ketokonazol.
- Övriga innehållsämnen är majsstärkelse, laktosmonohydrat (se avsnitt 2), povidon, mikrokristallin cellulosa, kolloidal silica, magnesiumstearat

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ketoconazole HRA tillhandahålls i förpackningar med 60 tabletter.

Tabletten är benvit till ljus gulvit, rund, 10 mm i diameter, bikonvex.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och  
behandlingar.