



Datum: 30.03.2015  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

**Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Risiko einer Hepatotoxizität bei der Anwendung von Ketoconazole HRA**

**Ketoconazole HRA 200mg Tabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/14/965/001

**Wirksamer Bestandteil:** Ketoconazol

**Zulassungsinhaber:** Laboratoire HRA Pharma

Ketoconazole HRA wird angewendet zur Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen sowie Jugendlichen über 12 Jahren

**Zusammenfassung**

- Die Behandlung mit Ketoconazole HRA muss durch einen in der Behandlung eines Cushing-Syndroms erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden, der über geeignete Einrichtungen zur Überwachung der biochemischen Reaktionen verfügt, um die Dosierung entsprechend den therapeutischen Erfordernissen des Patienten auf der Grundlage einer Normalisierung der Cortisolkonzentration einstellen zu können.
- Ketoconazole HRA ist kontraindiziert bei Patienten mit akuten oder chronischen Lebererkrankungen bzw. bei um mehr als das 2-fache über der Obergrenze der Normalwerte liegenden Leberenzymwerten vor Aufnahme der Behandlung.

**Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen**

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at) | [www.ages.at](http://www.ages.at)

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW



- Zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Schädigung der Leber muss bei mit Ketoconazole HRA behandelten Patienten vor Beginn der Behandlung sowie anschließend in regelmäßigen Abständen, wie in der Arzneimittelinformation empfohlen, verpflichtend eine Überwachung der Leberfunktionstests erfolgen:
  - **Vor Beginn der Behandlung:**
    - Messung der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT und alkalische Phosphatase) und Bilirubin
    - Information der Patienten über die Risiken einer Hepatotoxizität, einschließlich des Abbruchs der Behandlung und der unverzüglichen Benachrichtigung des Arztes bei Unwohlsein oder bei Auftreten von Symptomen wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Ikterus, Abdominalschmerzen oder dunklem Urin. Bei Auftreten eines dieser Symptome ist die Behandlung sofort abzubrechen und eine Prüfung der Leberfunktion durchzuführen.
  - **Während der Behandlung:**
    - intensive klinische Nachsorge ist erforderlich
    - Messung der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollte in kurzen Abständen erfolgen:
      - wöchentlich während des ersten Monats nach Aufnahme der Behandlung
      - anschließend monatlich für einen Zeitraum von 6 Monaten
      - wöchentlich während des ersten Monats im Anschluss an eine Erhöhung der Dosis.
    - Im Fall eines Anstiegs auf erhöhte Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der normalen Konzentration um weniger als das 3-fache übersteigen, ist eine häufigere Beobachtung der Leberfunktion durchzuführen und die Tagesdosis um mindestens 200 mg zu verringern.
    - Im Fall eines Anstiegs auf erhöhte Leberenzymwerte, welche die Obergrenze der normalen Konzentration um mindestens das 3-fache übersteigen, ist die Behandlung mit Ketoconazole HRA umgehend auszusetzen und aufgrund des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität nicht wieder aufzunehmen.
- Die Einnahme von Ketoconazole HRA ist umgehend einzustellen, falls sich klinische Symptome einer Hepatitis entwickeln.
- Bei langfristiger Behandlung (länger als 6 Monate): Obwohl Hepatotoxizität gewöhnlich bei Aufnahme der Behandlung und während der ersten sechs Monate der Behandlung beobachtet wird, hat eine Überwachung der Leberenzymwerte gemäß medizinischen Kriterien zu erfolgen. Als Vorsichtsmaßnahme hat die Überwachung der Leberenzymwerte bei Dosiserhöhung im Anschluss an die ersten sechs Monate der Behandlung während eines Monats wöchentlich zu erfolgen.



### Weitere Informationen über das Risiko einer Hepatotoxizität

Ketoconazole HRA ist zur Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen und Jugendlichen zugelassen. Die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen beträgt 400–600 mg/Tag oral, verteilt auf zwei oder drei Einzeldosen; diese Dosis kann schnell auf 800–1200 mg/Tag, verteilt auf zwei oder drei Einzeldosen, erhöht werden.

Ketoconazol-Tabletten zum Einnehmen als Antimykotikum waren in Europa zuvor Gegenstand eines Verweisungsverfahrens aufgrund von Bedenken hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit bezogen auf das Risiko einer Hepatotoxizität. Im Jahr 2013 wurden die Marktzulassungen für Ketoconazol enthaltende Arzneimittel zum Einnehmen als Antimykotikum aufgehoben, wobei die empfohlene Dosierung bei 200 mg/Tag lag.

Eine Hepatotoxizität tritt bei Ketoconazol gewöhnlich zwischen 1 und 6 Monaten nach Beginn der Behandlung auf, es wurden jedoch auch Fälle eines früheren Auftretens von weniger als 1 Monat (einschließlich nach wenigen Tagen) nach Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung berichtet. Die klinischen Erfahrungen stammen hauptsächlich aus der Anwendung von Ketoconazol als Antimykotikum. Der Mechanismus der Schädigung der Leber infolge der Einnahme von Ketoconazol ist nicht vollständig geklärt. Neben den Fällen einer akuten Hepatitis wird am häufigsten das Auftreten einer leichten asymptomatischen Erhöhung der Leberenzymwerte berichtet.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Ketoconazole HRA dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 30.3.2015



Dieses Dokument wurde amtssigniert.  
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter  
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5, 1200 Wien