

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketoconazole HRA 200 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg ketokonazolium.

Pomocné látky se známým účinkem: každá tableta obsahuje 19 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Téměř bílá až světle krémová kulatá bikonvexní tableta o průměru 10 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Ketoconazole HRA je indikován k léčbě endogenního Cushingova syndromu dospělých a dospívajících ve věku od 12 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zavedena a probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi v oboru endokrinologie nebo interní medicíny dostatečně vybaveného pro monitorování biochemické odpovědi, protože dávku je nutno upravit podle léčebných potřeb pacienta na základě normalizace hladiny kortizolu.

#### Dávkování

##### *Zahájení léčby*

Doporučená počáteční dávka u dospělých a dospívajících je 400–600 mg denně a užívá se perorálně ve dvou až třech rozdělených dávkách. Tato dávka může být rychle zvýšena až na 800–1200 mg denně ve dvou až třech rozdělených dávkách.

Po zahájení léčby by měla být vždy po několika dnech/týdnech kontrolována hladina volného kortizolu v moči za 24 hodin.

##### *Úprava dávky*

Denní dávka přípravku Ketoconazole HRA by se měla pravidelně individuálně upravovat s cílem normalizovat hladiny volného kortizolu v moči nebo hladiny kortizolu v plasmě nebo obě.

- Zvýšení denní dávky o 200 mg každých 7 až 28 dní může být zváženo v případě, že hladiny volného kortizolu v moči nebo hladiny kortizolu v plasmě překračují normální hodnoty, pokud pacient zvýšenou dávkou snáší;
- Pro obnovu normální hladiny kortizolu může být třeba udržovací dávka v rozmezí od 400 mg do maximální dávky 1200 mg denně užívaná perorálně ve 2-3 rozdělených denních dávkách. Ve většině publikací se uvádí udržovací dávka v rozmezí 600 mg až 800 mg denně;
- Jakmile je určena účinná dávka přípravku Ketoconazole HRA, pak sledování hladiny volného kortizolu v moči nebo hladiny kortizolu v plasmě stačí provádět jednou za 3 až 6 měsíců (viz bod 4.4);
- V případě poruchy funkce nadledvinek a v závislosti na závažnosti stavu může být nutno dávku přípravku Ketoconazole HRA snížit alespoň o 200 mg denně nebo léčbu dočasně přerušit, případně přidat léčbu kortikosteroidy až do upravení stavu. Pak lze podávání přípravku Ketoconazole HRA obnovit v nižší dávce (viz bod 4.4);
- Léčbu přípravkem Ketoconazole HRA lze přerušit náhle bez nutnosti postupného snižování dávky, pokud je žádoucí změna léčebné strategie (například operace).

#### *Sledování jaterní funkce*

Před zahájením léčby je nutno:

- Zjistit hladiny jaterních enzymů (ASAT, ALAT, gama GT a alkalín fosfatáza) a bilirubinu.
- Informovat pacienta o riziku hepatotoxicity, včetně nutnosti okamžitě přerušit léčbu a kontaktovat lékaře v případě, že se nebude cítit dobře, nebo v případě příznaků jako je anorexie, nevolnost, zvracení, nadměrná únava, žloutenka, bolesti břicha nebo tmavá moč. Pokud se objeví kterýkoliv z těchto příznaků, je třeba ihned zastavit léčbu a provést jaterní testy.

Kvůli známé hepatotoxicitě ketokonazolu nesmí být léčba zahájena u pacientů s hladinou jaterních enzymů zvýšenou o víc než dvojnásobek horní hranice normálu (viz bod 4.3).

Během léčby:

- Je třeba pacienta pečlivě sledovat.
- Často je potřeba provádět měření hladiny jaterních enzymů (ASAT, ALAT, gama GT a alkalín fosfatáza) a bilirubinu:
  - o Jednou týdně první měsíc po zahájení léčby.
  - o Pak jednou měsíčně po dobu půl roku.
  - o Jednou týdně první měsíc po každém zvýšení dávky.

V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů o méně než trojnásobek horní hranice normálu je třeba častější sledování funkce jater a snížení denní dávky alespoň o 200 mg.

V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů o trojnásobek horní hranice normálu nebo více je nutno podávání přípravku Ketoconazole HRA ihned zastavit a tuto léčbu již neobnovovat z důvodu rizika závažné jaterní toxicity. Podávání přípravku Ketoconazole HRA by mělo být neprodleně přerušeno, pokud se objeví klinické příznaky hepatitidy.

V případě dlouhodobé léčby (delší než 6 měsíců):

Ačkoliv hepatotoxicita se obvykle vyskytuje na počátku léčby a během prvních šesti měsíců poté, sledování hladiny jaterních enzymů podle lékařských kritérií by mělo být prováděno i nadále. Jako preventivní opatření by se po zvýšení dávky po prvních šesti měsících měl na měsíc obnovit režim sledování hladin jaterních enzymů po týdnu.

#### *Dávkování v případě udržovací léčby*

Následnou udržovací dávku lze podávat dvěma způsoby:

- Režim pouhého blokování: udržovací dávku přípravku Ketoconazole HRA lze podávat tak, jak je popsáno výše.

- Režim blokování a náhrady: udržovací dávku přípravku Ketoconazole HRA je třeba dále zvýšit o 200 mg a přidat souběžnou léčbu kortikosteroidy (viz bod 4.4).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Ketoconazole HRA u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. U dětí do 12 let nelze proto učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Dávkování u dospívajících nad 12 let věku je stejné jako u dospělých (viz body 5.1 a 5.2).

#### *Starší pacienti*

Údaje o užívání přípravku Ketoconazole HRA u pacientů starších 65 let jsou omezené, ale neexistují důkazy o tom, že by pro tyto pacienty byla potřeba specifická úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Ačkoliv jsou dostupné údaje omezené, farmakokinetika přípravku Ketoconazole HRA se u pacientů s poruchou ledvin v porovnání se zdravými subjekty nijak výrazně neliší, a proto se u těchto pacientů nedoporučuje žádná specifická úprava dávkování.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Ketokonazol je u pacientů s akutní nebo chronickou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.3).

#### *Pohlaví, tělesná hmotnost a rasa*

Nebylo provedeno formální vyhodnocení potenciálních rozdílů ve farmakokinetice ketokonazolu mezi muži a ženami a údaje o vlivu tělesné hmotnosti na farmakokinetiku ketokonazolu jsou velmi omezené.

### Způsob podání

Perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersensitivita na ketokonazol nebo jakékoliv protiplísňové léky imidazolového typu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní nebo chronická jaterní choroba nebo zvýšená hladina jaterních enzymů před zahájením léčby o více než dvojnásobek horní hranice normálu (viz body 4.2 a 4.4)
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Vrozená nebo dokumentovaná získaná prolongace QTc
- Souběžná léčba některým z následujících léčivých přípravků, kdy by případná interakce mohla vést k potenciálně život ohrožujícím nežádoucím reakcím (viz body 4.4 a 4.5):
  - o Inhibitory CYP3A4 metabolizované HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin a lovastatin) z důvodu zvýšeného rizika toxicity kosterního svalstva včetně rhabdomyolýzy
  - o Eplerenon kvůli zvýšenému riziku hyperkalémie a hypotenze
  - o Látky, jejichž plasmatické koncentrace se mohou zvýšit a které mají potenciál prolongace QT: metadon, disopyramid, quinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazin, mizolastin, halofantrin
  - o Dabigatran kvůli zvýšenému riziku krvácení
  - o Triazolam, orálně podávaný midazolam a alprazolam kvůli potenciální prolongované nebo zvýšené sedaci a potlačení dýchací funkce

- Námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin a metylergometrin (metylergonovin) kvůli zvýšenému riziku ergotismu a dalších závažných vasospastických nežádoucích účinků
- Lurasidon
- Quetiapin kvůli zvýšenému riziku toxicity
- Telithromycin a clarithromycin u pacientů se závažným postižením funkce ledvin kvůli zvýšenému riziku hepatotoxicity a prolongace intervalu QT
- Felodipin, nisoldipin kvůli zvýšenému riziku otoků a městnavé srdeční poruchy
- Kolchicin u pacientů s poruchou funkce ledvin kvůli zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků
- Irinotekan kvůli změně metabolismu tohoto přípravku
- Everolimus, sirolimus (rovněž nazývaný rapamycin) kvůli zvýšeným plasmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků
- Vardenafil u mužů starších 75 let kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků
- Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků
- Fesoterodin a solifenacin u pacientů s poruchou ledvin

Uvedený seznam není vyčerpávajícím přehledem sloučenin, které mohou vstupovat do interakcí s ketokonazolem a vést k potenciálně život ohrožujícím reakcím.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Monitorování jaterní funkce

U všech pacientů užívajících Ketoconazole HRA by se měly pravidelně sledovat hladiny jaterních enzymů. Pečlivé sledování pacientů je nutné kvůli riziku závažné jaterní toxicity (viz bod 4.2).

##### Sledování funkce nadledvinek

Funkci nadledvinek je třeba sledovat pravidelně, protože během léčby může nastat její porucha způsobená relativní nedostatečností kortizolu kvůli zvýšené potřebě glukokortikoidů (například v případě stresu, operace nebo infekce); anebo v případě příliš vysoké dávky přípravku Ketoconazole HRA (u pacientů léčených v režimu blokování); nebo v případě nedostatečné léčby glukokortikoidy (u pacientů léčených v režimu blokování a náhrady). Je třeba sledovat hladiny kortizolu v séru nebo plasmě, ve slinách a hladiny volného kortizolu v moči, a to hned během prvního týdne po zahájení léčby přípravkem Ketoconazole HRA a pak nadále v pravidelných intervalech. Jakmile se hladiny volného kortizolu v moči/kortizolu v séru nebo plasmě normalizují nebo se přiblíží cílové hodnotě a stanoví se účinná dávka přípravku Ketoconazole HRA, stačí pak kontrolu provádět jednou za 3-6 měsíců (viz bod 4.2, kde je uvedena úprava dávky v případě poruchy funkce nadledvinek).

Všichni pacienti by měli být sledováni a informováni o projevech a příznacích spojených s nízkou hladinou kortizolu (např. slabost, nadměrná únava, anorexie, nevolnost, zvracení, úbytek tělesné hmotnosti, hypotenze, hyponatrémie, hyperkalémie nebo hypoglykémie či kombinace více těchto příznaků).

Pokud klinické příznaky naznačují možnost poruchy funkce nadledvinek, je třeba zjistit hladinu kortizolu a dočasně přerušit podávání přípravku Ketoconazole HRA nebo snížit dávkování a v případě potřeby zahájit podávání náhrady kortikosteroidy. Pak je možno podávání přípravku Ketoconazole HRA obnovit v nižší dávce (viz bod 4.2).

##### Režim blokování a náhrady

Pacienti léčení v režimu blokování a náhrady by měli být poučeni o nutnosti úpravy dávky glukokortikoidové náhrady v případě stresu (viz bod 4.2). Kromě toho by měli dostat kartičku s informacemi pro lékařskou pohotovost a záchrannou sadu pro podání glukokortikoidů.

### Sledování intervalu QTc

Doporučuje se sledování pacientů z hlediska vlivu léčby na interval QTc. EKG vyšetření by mělo být provedeno:

- Před zahájením léčby přípravkem Ketoconazole HRA
- Během prvního týdne po zahájení léčby
- A dále podle klinických indikací.

V případě současného podání látky se známými účinky na prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.5) se doporučuje pravidelné provádění EKG

### Antikoncepce

Ženám by měly být podány podrobné informace o prevenci těhotenství. Minimálním požadavkem pro ženy v reprodukčním věku je používání účinného způsobu antikoncepce (viz bod 4.6).

### Snížená kyselost žaludku

V případě snížené kyselosti žaludku se snižuje vstřebávání. Minimálně 2 hodiny po podání přípravku Ketoconazole HRA se nesmí užít žádné kyselost neutralizující léčivo (jako je hydroxid hliníku). U pacientů s absencí kyseliny chlorovodíkové v žaludeční šťávě, jako v případě některých pacientů s AIDS a pacientů užívajících přípravky potlačující sekreci žaludečních kyselin (jako jsou H<sub>2</sub>-antagonisté, inhibitory protonové pumpy), se doporučuje podávat Ketoconazole HRA s kyselým nápojem jako je cola nebo pomerančový džus. Pokud se do souběžné terapie přidají nebo se odeberou supresory sekrece žaludečních kyselin, je třeba upravit dávku ketokonazolu podle hladiny kortizolu.

### Potenciální interakce s jinými léčivými přípravky

Ketoconazole HRA se vyznačuje vysokým potenciálem klinicky významných interakcí s jinými léčivými přípravky.

Ketoconazole HRA je především metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Současné podání silných enzymatických indukátorů CYP3A4 může snížit biologickou dostupnost přípravku Ketoconazole HRA. Při zahájení léčby ketokonazolem by měla být provedena kontrola souběžné léčby, neboť ketokonazol je známý silný inhibitor CYP3A4. Je třeba si prostudovat souhrny údajů o všech souběžně podávaných léčivých přípravcích, zejména body, ve kterých se hovoří o podávání společně se silnými inhibitory CYP3A4.

Ketoconazole HRA je silný inhibitor CYP3A4: inhibice CYP3A4 přípravkem Ketoconazole HRA může zvýšit účinky řady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány tímto enzymatickým systémem (viz bod 4.5).

Ketoconazole HRA je také silný inhibitor P-gp: inhibice P-gp přípravkem Ketoconazole HRA může zvýšit účinky léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp (viz bod 4.5).

Substráty metabolizované CYP3A4 a P-gp, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, mohou být pro současné podání s přípravkem Ketoconazole HRA kontraindikovány, protože tato kombinace může vést ke zvýšenému riziku komorové tachyarytmie, včetně výskytu torsade de pointes, což je potenciálně fatální arytmie (viz bod 4.3).

### Užívání společně s hepatotoxickými léčivými přípravky

Společné podávání přípravku Ketoconazole HRA s jinými léky se známým potenciálně hepatotoxickým účinkem (jako je např. paracetamol) se nedoporučuje, protože tato kombinace může zvýšit riziko poškození jater.

### Užívání společně s pasireotidem

Souběžné užívání přípravku Ketoconazole HRA a pasireotidu se nedoporučuje, protože tato kombinace může vést k prolongaci QT u pacientů se známou poruchou srdečního rytmu (viz bod 4.5).

### Souběžné zánětlivé/autoimunitní poruchy

Po remisi Cushingova syndromu jsou popsány exacerbace nebo vznik zánětlivých/autoimunitních poruch, a to i při následné léčbě ketokonazolem. Pacienti s Cushingovým syndromem a souběžnou zánětlivou nebo

autoimunitní poruchou by po normalizaci hladiny kortizolu pomocí ketokonazolu měli být pod lékařským dohledem.

#### Alkohol

Pacientům by mělo být doporučeno, aby se během léčby zdrželi konzumace alkoholických nápojů (viz bod 4.5).

#### Výstraha týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Proto by jej neměli užívat pacienti s vzácnou dědičnou poruchou tolerance galaktázy, nedostatečností laktázy nebo poruchou vstřebávání glukózy-galaktózy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Seznam léčivých přípravků, které jsou během léčby přípravkem Ketoconazole HRA kontraindikovány, je uveden v bodě 4.3 Kontraindikace.

#### Léčivé přípravky ovlivňující vstřebávání přípravku Ketoconazole HRA

Léčivé přípravky ovlivňující kyselost žaludku zhoršují vstřebávání přípravku Ketoconazole HRA (viz bod 4.4).

#### Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus přípravku Ketoconazole HRA

Ketoconazole HRA je především metabolizován prostřednictvím cytochromu CYP3A4.

Induktory enzymů jako je rifampicin, rifabutin, karbamazepin, isoniazid, nevirapin, mitotan a fenytoin mohou významně snížit biologickou dostupnost přípravku Ketoconazole HRA. Proto se užívání přípravku Ketoconazole HRA se silnými induktory enzymů nedoporučuje.

Silné inhibitory CYP3A4 (například antivirotika jako je ritonavir, ritonavirem posílený darunavir a ritonavirem posílený fosamprenavir) mohou zvýšit biologickou dostupnost přípravku Ketoconazole HRA, proto je třeba tyto léky při podávání společně s přípravkem Ketoconazole HRA užívat opatrně a pacienty je třeba pečlivě sledovat z hlediska známek a příznaků poruchy funkce nadledvinek. Podle výsledků tohoto sledování je třeba upravovat dávky přípravku Ketoconazole HRA.

#### Účinky přípravku Ketoconazole HRA na metabolismus jiných léčivých přípravků

- Ketoconazole HRA je silný inhibitor CYP3A4 a může proto potlačit metabolismus léků, které jsou metabolizovány tímto enzymem. To může vést ke zvýšení nebo prodloužení jejich účinku, včetně nežádoucích účinků.
- Údaje *in vitro* naznačují, že ketokonazol představuje inhibitor CYP1A2 a významně neinhibuje cytochromy CYP 2A6 a 2E1. V klinicky relevantních koncentracích nelze vyloučit inhibici CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 a 2D6 způsobenou ketokonazolem.
- Ketoconazole HRA může potlačit transport léčiv pomocí P-gp, což může zvyšovat plasmatické koncentrace těchto léků.
- Ketokonazol potlačuje BCRP (protein rezistence proti rakovině prsu), jak bylo prokázáno studiemi *in vitro*. Údaje o této inhibici ukazují, že nelze vyloučit riziko interakce se substráty BCRP na systémové úrovni u velmi vysokých dávek ketokonazolu. Avšak ketokonazol může při klinicky významných koncentracích působit jako inhibitor BCRP ve střevech. Vzhledem k rychlé absorpci ketokonazolu stačí podání substrátů BCRP odložit o 2 hodiny po podání ketokonazolu.

*Tabulka 1 Interakce a doporučení pro současné podání s jinými léčivými.*

Tabulka níže uvádí interakce mezi ketokonazolem a jinými léčivými přípravky (zvýšení účinku je označeno šipkou nahoru „↑“, snížení šipkou dolů „↓“, a vodorovná šipka „↔“ označuje, že nedochází k žádné změně). Níže uvedené stupně interakce nejsou absolutní hodnoty a mohou záviset na podané dávce ketokonazolu, tj. řada uváděných účinků je výsledkem dávky 200 mg ketokonazolu a v případě vyšší dávky nebo kratšího intervalu mezi dávkami může být očekávána silnější interakce. Následující seznam není úplným seznamem interakcí ketokonazolu s jinými léky

Léčivý přípravek podle oblasti léčby	Očekávaný účinek na úrovni léků	Doporučení pro současné podávání
<b>Analgetické opioidy</b>		
Methadon	Potenciál ↑ plasmatických koncentrací methadonu	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku závažných kardiovaskulárních příhod včetně prolongace intervalu QT a fatální arytmie torsade de pointes, nebo potlačení činnosti dýchacího ústrojí či centrální nervové soustavy (viz bod 4.3).
Buprenorfin podávaný intravenózně nebo sublinguálně	Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5krát Cmax: ↑ 1,7krát	Pečlivé sledování. Úprava dávky buprenorfinu podle potřeby.
Alfentanil, fentanyl	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace alfentanilu a fentanylu	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu nežádoucích účinků (potlačení dýchání, sedace). Může být nutné snížení dávky alfentanilu a fentanylu.
Oxykodon	Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace oxykodonu	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky oxykodonu.
<b>Antiarytmika</b>		
Disopyramid Quinidin	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace disopyramidu a quinidinu	Kontraindikováno kvůli riziku závažných kardiovaskulárních příhod včetně prolongace intervalu QT (viz bod 4.3).
Dronedaron	Opakované dávky 200 mg ketokonazolu denně vedly k 17násobnému zvýšení účinků dronedaronu	
Digoxin	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace digoxinu	Doporučuje se pečlivé sledování hladin digoxinu.
<b>Antikoagulační přípravky léky proti srážlivosti krve</b>		
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6krát Cmax: ↑ 1,7krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku krvácení.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2krát  Celková farmakologická aktivita cilostazolu se při současném podání a ketokonazolem zvyšuje o 35 %.	Pečlivé sledování V kombinaci s přípravkem Ketoconazole HRA se doporučuje dávka 50 mg cilostazolu dvakrát denně.
Warfarin a jiná kumarinová léčiva	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace warfarinu	Pečlivé sledování Doporučuje se sledovat INR (mezinárodní normalizovaný poměr).
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6krát Cmax: ↑ 2,5krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.3).
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2krát Cmax: ↑ 1,6krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku krvácení.
<b>Léky proti křečím</b>		
Karbamazepin Fenytoin	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace karbamazepinu a fenytoinu  Předpokládá se potenciální ↓ plasmatické	Nedoporučuje se. (Viz také "Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus přípravku Ketoconazole HRA").



Léčivý přípravek podle oblasti léčby	Očekávaný účinek na úrovni léků	Doporučení pro současné podávání
	koncentrace ketokonazolu. (indukce enzymu CYP3A)	
<b>Antidiabetika</b>		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2krát Cmax: ↑ 1,2krát	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky repaglinidu.
Saxagliptin	Saxagliptin: AUC: ↑2,5krát Cmax: ↑ 1,6krát Souvisí se snížením odpovídajících hodnot aktivního metabolitu	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky saxagliptinu.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7krát	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky tolbutamidu.
<b>Léky proti infekcím</b>		
Rifabutin Rifampicin Isoniazid	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace rifabutinu. Předpokládá se potenciální ↓ plasmatické koncentrace ketokonazolu. (indukce enzymu CYP3A4)	Nedoporučuje se. (Viz také “Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus přípravku Ketoconazole HRA”).
Telithromycin Clarithromycin	Telithromycin: AUC: ↑ 2krát Cmax: ↑ 1,5krát Potenciál ↑plasmatické koncentrace clarithromycinu	Nedoporučuje se. Kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou ledvin kvůli riziku prolongace intervalu QT a závažných nežádoucích účinků na játra (viz bod 4.3).
Praziquantel	Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace praziquantelu	Pečlivé sledování. Úprava dávky praziquantelu může být nutná.
<b>Léky na migrénu</b>		
Námelové alkaloidy jako je dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metylergometrin (metylergonovin)	Potenciál ↑plasmatických koncentrací námelových alkaloidů	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku ergotismu a dalších závažných vasospastických nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9krát Cmax: ↑ 2,7krát	Nedoporučuje se.
<b>Antineoplastika</b>		
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5krát Cmax: ↑ 1,5krát Lapatinib: AUC: ↑ 3,6krát Nilotinib: AUC: ↑ 3krát Erlotinib: AUC: ↑ 1,9krát Cmax: ↑1,7krát Dasatinib Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace	Nedoporučuje se kvůli zesílení účinku těchto léků a prolongaci QT.

Léčivý přípravek podle oblasti léčby	Očekávaný účinek na úrovni léků	Doporučení pro současné podávání
	dasatinibu Dabrafenib AUC: ↑ 1,7krát Cmax: ↑ 1,3krát Cabozantinib AUC: ↑ 1,4krát Cmax: ↔	
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24krát Cmax: ↑ 29krát	Nedoporučuje se, protože může zvyšovat toxicitu spojenou s ibrutinibem
Crizotinib	Crizotinib AUC: ↑ 3,2krát Cmax: ↑ 1,4krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prolongace intervalu QT a závažným nežádoucím účinkům na játra.  Monitorování prolongace QT, pokud je podáván souběžně s jiným lékem.
Irinotecan	Irinotecan: AUC: ↑ 2,1krát	Kontraindikováno kvůli změně metabolismu tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.3).
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Kabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4krát Imatinib: AUC: ↑ 1,4krát Cmax: ↑ 1,3krát Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace docetaxelu Potenciál ↑ plasmatické koncentrace busulfanu Kabazitaxel AUC: ↑ 1,3krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky každého z těchto přípravků.
Paclitaxel	Paclitaxel: Nebyly pozorovány žádné změny plasmatické koncentrace koncentráту paclitaxelu. Studie s nano částicemi vázanými na bílkoviny nebyly provedeny.	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky paclitaxelu.
Vincristin, vinblastin (vinca alkaloidy)	Potenciál ↑ plasmatických koncentrací vinca alkaloidů	Pečlivé sledování, mohou způsobit časnější nástup nebo zvýšenou závažnost nežádoucích účinků.
<b>Antipsychotika, anxiolytika a hypnotika</b>		
Triazolam Alprazolam Midazolam perorálně	AUC: bylo pozorováno ↑ Cmax: bylo pozorováno ↑	Kontraindikováno kvůli riziku prodloužení nebo zvýšení sedace a potlačení dýchání (viz bod 4.3).
Midazolam nitrožilně	Midazolam: AUC: ↑ 1,6krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky nitrožilně podávaného midazolamu.
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9-krát Cmax: ↑ 6-krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
Pimozid	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace pimozidu.	Kontraindikováno kvůli riziku závažných kardiovaskulárních příhod

Léčivý přípravek podle oblasti léčby	Očekávaný účinek na úrovni léků	Doporučení pro současné podávání
		včetně prolongace intervalu QT (viz bod 4.3).
Buspiron	Potenciál ↑plasmatické koncentrace buspironu.	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky buspironu.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6krát Cmax: ↑ 1,4krát	Pečlivé sledování. Dávkování aripiprazolu by mělo být sníženo asi na polovinu předepsané dávky.
Haloperidol	Potenciál ↑plasmatické koncentrace haloperidolu.	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prolongace QT a extrapyramidálním příznakům. Může být nutné snížení dávky haloperidolu.
Sertindol	Potenciál ↑plasmatické koncentrace sertindolu.	Kontraindikováno kvůli riziku prolongace QT (viz bod 4.3).
Reboxetin	Reboxetin: AUC: ↑ 1,5krát pro oba enantiomery	Nedoporučuje se kvůli úzkému léčebnému rozmezí reboxetinu.
Quetiapin	Quetiapin: AUC: ↑ 6,2krát Cmax: ↑ 3,4krát	Kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu související s quetiapinem (viz bod 4.3).
Risperidon	Potenciál ↑AUC risperidonu:	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky risperidonu.
<b>Antivirotika</b>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5krát Cmax: ↑ 3,4krát	Pečlivé sledování. Dávka přípravku maraviroc by měla být snížena na 150 mg dvakrát denně.
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Saquinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Ketokonazol AUC: ↑ 2,7krát Cmax: ↑ 1,5krát (inhibice enzymu CYP3A4 ritonavirem)	Kontraindikováno kvůli riziku prolongace QT (viz bod 4.3).
Indinavir	Indinavir (600 mg TID): AUC= 0,8krát Cmin: ↑ 1,3krát (ve vztahu k samotnému Indinaviru 800 mg TID)	Pečlivé sledování. Je třeba zvážit snížení dávky Indinaviru na 600 mg po 8 hodinách.
Nevirapin	Ketokonazol: AUC: ↓0,28krát Cmax: ↓0,56krát Nevirapin: plasmatické koncentrace: ↑1,15-1,28krát ve srovnání s historickými kontrolními hodnotami  (indukce enzymu CYP3A)	Nedoporučuje se.
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑3,4krát Cmax: ↑ 1,6krát  (inhibice enzymu CYP3A)	Mělo by být zváženo snížení dávky ketokonazolu při souběžném podání s ritonavirem dávkovaným jako antiretrovirální přípravek nebo jako přípravek podporující farmakokinetiku. (Viz také "Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus přípravku

Léčivý přípravek podle oblasti léčby	Očekávaný účinek na úrovni léků	Doporučení pro současné podávání
		Ketoconazole HRA”).
Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2krát Cmax: ↑ 1,7krát  Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3krát Cmax: ↔  Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1krát Cmax: ↑ 1,1krát t <sub>1/2</sub> : ↑ 4krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
<b>Beta blokátory</b>		
Nadolol	Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace nadololu	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky nadololu.
<b>Blokátory kalciového kanálu</b>		
Felodipin Nisoldipin	AUC: Bylo pozorováno↑ Cmax: Bylo pozorováno↑	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku otoků a městnavé srdeční choroby (viz bod 4.3).
Jiné dihydropyridiny Verapamil	Potenciál ↑plasmatické koncentrace těchto léčiv	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky dihydropyridinů a verapamilu.
<b>Kardiovaskulární léčiva, různá</b>		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 až 3,9krát	Kontraindikováno kvůli potenciálu závažných kardiovaskulárních příhod včetně prolongace QT (viz bod 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky aliskirenu.
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2krát Cmax: ↑ 2krát	Nedoporučuje se kvůli potenciálu jaterní toxicity (viz bod 4.3).
<b>Diuretika</b>		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku hyperkalémie a hypotenze (viz bod 4.3).
<b>Gastrointestinální léky</b>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky aprepitantu.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3krát Cmax: ↑ 3krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prolongace QT.
Naloxegol	<u>Naloxegol</u> AUC ↑ 12,9krát Cmax ↑ 9,6 krát	Nedoporučuje se
<b>Imunosupresiva</b>		
Everolimus Sirolimus (rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3krát Cmax: ↑ 4,1krát	Kontraindikováno kvůli velkému zvýšení koncentrací těchto léčiv (viz bod 4.3).

<b>Léčivý přípravek podle oblasti léčby</b>	<b>Očekávaný účinek na úrovni léků</b>	<b>Doporučení pro současné podávání</b>
	Sirolimus (rapamycin): AUC: ↑ 10,9krát Cmax: ↑ 4,4krát	
Temsirolimus  Tacrolimus Cyklosporin Budesonid Cyklesonid	Temsirolimus: AUC: ↔ Cmax: ↔ Aktivní metabolit cyklesonidu: AUC: ↑ 3,5krát  Ostatní léčiva Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace těchto léků	Nedoporučuje se, pokud není nutné. Může být nutné pečlivé sledování a úprava dávek těchto léků.
Dexametazon, flutikazon, metylprednisolon	Potenciál ↑plasmatické koncentrace těchto léčiv	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky těchto léků.
<b>Léky snižující hladinu lipidů</b>		
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin*	Potenciál ↑plasmatické koncentrace těchto léčiv	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku toxicity kosterního svalstva včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).
<b>Léky na dýchací cesty</b>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15krát Cmax: ↑ 1,4krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prolongace QT.
<b>Urologické léky</b>		
Fesoterodin Tolterodin Solifenacin	Aktivní metabolit fesoterodinu: AUC: ↑ 2,3krát Cmax: ↑ 2krát  Solifenacin: AUC: ↑ 3krát  Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace tolterodinu	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prolongace QT. Fesoterodin a solifenacin jsou kontraindikovány u pacientů s poruchou ledvin (viz bod 4.3).
<b>Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4krát Cmax: ↑ 1,2krát  Vardenafil: AUC: ↑ 10krát Cmax: ↑ 4krát  Potenciál ↑plasmatické koncentrace sildenafilu	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků.  Vardenafil je kontraindikován u mužů nad 75 let věku (viz bod 4.3).
<b>Ostatní léky</b>		
Kolchicin	Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace kolchicinu	Nedoporučuje se kvůli potenciálnímu zvýšení toxicity související s kolchicinem. Kontraindikováno u pacientů s poruchou ledvin (viz bod 4.3).
Tolvaptan	Bylo pozorováno ↑plasmatické	Kontraindikováno kvůli zvyšování

Léčivý přípravek podle oblasti léčby	Očekávaný účinek na úrovni léků	Doporučení pro současné podávání
	koncentrace tolvaptanu	plasmatických koncentrací (viz bod 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: ↑ 2krát Cmax: ↑ 2krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky cinacalcetu.
Ebastin	Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace ebastinu	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prolongace QT.
Mizolastin Halofantrin	Potenciál ↑plasmatické koncentrace těchto léčiv	Kontraindikováno kvůli potenciálu závažných kardiovaskulárních příhod včetně prolongace QT (viz bod 4.3).

\* Rosuvastatin není substrát CYP 3A4. Ketoconazole HRA nezpůsobuje žádnou změnu farmakokinetiky rosuvastatinu, proto není příliš pravděpodobné, že souběžné podávání přípravku Ketoconazole HRA a rosuvastatinu zvyšovalo riziko toxicity rosuvastatinu. Ostatní statiny, které nejsou substráty CYP3A4 (pravastatin a fluvastatin) lze podávat souběžně s přípravkem Ketoconazole HRA.

#### Jiné interakce

Při požívání alkoholu během léčby ketokonazolem byly hlášeny výjimečné případy reakcí podobných disulfiramu, které charakterizuje zrudnutí, vyrážky, periferní otoky, nevolnost a bolest hlavy. Všechny příznaky během několika hodin odezněly.

Souběžné podávání ketokonazolu a pasireotidu se nedoporučuje, protože tato kombinace může vést k prolongaci QT u pacientů se známou poruchou srdečního rytmu.

Neexistují doklady o existenci interakcí mezi přípravkem Ketoconazole HRA a jinými inhibitory steroidogeneze (jako je např. metyrapon).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

O užívání přípravku Ketoconazole HRA těhotnými ženami neexistuje dostatek klinických údajů. Preklinická data ukazují, že Ketoconazole HRA prochází placentou a je teratogenní. Ketoconazole HRA je proto během těhotenství kontraindikován a neměly by ho užívat ani ženy v reprodukčním věku nepoužívající účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.3).

### Kojení

Protože ketokonazol se vylučuje do mateřského mléka, matky, které jsou přípravkem Ketoconazole HRA léčeny, po dobu léčby nesmějí kojit (viz bod 4.3).

### Fertilita

Studie na zvířatech ukazují účinky na parametry reprodukce u samců i samic (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné konkrétní studie hodnocení účinků ketokonazolu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba varovat před možností závratí a ospalosti (viz bod 4.8) a poradit jim, aby raději neřídili a neobsluhovali stroje, pokud se tyto příznaky objeví.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Přehled bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí reakce zahrnují poruchu funkce nadledvinek, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem, pruritus, vyrážky a zvýšení hladiny jaterních enzymů.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou hepatotoxicita, primárně se projevující jako akutní toxicita jaterních buněk, která však může také vést k cholestatickému poškození nebo ke smíšené toxicitě. Během léčby je nutno v krátkých intervalech pravidelně sledovat hodnoty ASAT, ALAT, gama GT, bilirubinu a alkalické fosfatázy (viz body 4.2 a 4.4).

#### Tabulka nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Ketoconazole HRA byla vyhodnocena na základě údajů publikovaných v literatuře pro užívání ketokonazolu jako protiplísňové léčby.

Nežádoucí účinky uvedené níže v tabulce 2 jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů. Četnost výskytu je definována podle následujících zvyklostí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté: ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné: ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo: z dostupných údajů nelze určit.

V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

*Tabulka 2: Výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit uváděných v literatuře u dospělých a dospívajících pacientů*

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Méně časté	Trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Alergické stavy včetně anafylaktického šoku, anafylaktoidní a anafylaktické reakce a angioedému
<i>Endokrinní poruchy</i>	Časté	Porucha funkce nadledvinek
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	Nespavost, nervozita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Není známo	Nesnášenlivost alkoholu, anorexie, zvýšená chuť k jídlu
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Bolesti hlavy, závratě, ospalost
	Není známo	Zvýšení intrakraniálního tlaku (papiledém, zduření mezikostního vaziva), parestezie
<i>Poruchy oka</i>	Není známo	Fotofobie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Epistaxe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	Nevolnost, bolesti břicha, zvracení, průjem
	Není známo	Dyspepsie, flatulence, změna barvy jazyka, sucho v ústech, dysgeusie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Velmi časté	Abnormální jaterní testy
	Vzácné	Závažná hepatotoxicita, včetně žloutenky, hepatitidy, hepatické nekrózy, cirhózy jater, poruchy funkce jater včetně případů vyžadujících transplantaci nebo vedoucích ke smrti. (viz 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté	Pruritus, vyrážka

	Méně časté Není známo	Urtikárie, alopecie Fotosenzitivita, erythema multiforme, dermatitida, erytém, xeroderm
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Není známo	Myalgie, artralgie
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Není známo	Menstruační poruchy, azoospermie, poruchy erekce, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté  Velmi vzácné Není známo	Astenie  Pyrexie Periferní edém, neklid, návaly horkosti
<i>Vyšetření</i>	Velmi časté Méně časté Není známo	Zvýšení hladiny jaterních enzymů Snížení hladiny krevních destiček Přechodné snížení koncentrace testosteronu

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Hepatotoxicita

Závažná jaterní toxicita způsobená ketokonazolem je vzácná (1/15000). Akutní poškození jaterních buněk bylo primárně pozorováno v podobě cholestatického poškození nebo smíšené toxicity. Případy úmrtí jsou hlášeny v převážné většině případů tehdy, když je s léčbou pokračováno bez ohledu na zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Zvýšené hladiny jaterních enzymů ( $\leq 5N$  a  $> 5N$ ) byly pozorovány asi u 13,5 % a 2,5 % pacientů převážně během prvních 6 měsíců léčby. Hodnoty jaterních enzymů se vrátily do normálu během 2-12 týdnů po snížení dávky nebo vysazení ketokonazolu. Hepatotoxicita se nejeví jako závislá na dávce. Všechny faktory potenciálně související s hepatotoxicitou a abnormální hladiny jaterních enzymů před zahájením léčby přípravkem Ketoconazole HRA by měly být vzaty v úvahu už při rozhodování o nasazení přípravku Ketoconazole HRA. Ketoconazole HRA by neměl být podáván pacientům s hodnotami jaterních enzymů více než dvojnásobně vyššími než je horní hranice normálu nebo ve spojení s jinými hepatotoxickými léky. Sledování hladiny jaterních enzymů by mělo být prováděno během prvního měsíce léčby jednou týdně a pak jednou měsíčně po dobu půl roku. V případě zjištění hladiny jaterních enzymů zvýšené o méně než trojnásobek horní hranice normálu, je třeba pečlivě sledovat jaterní funkci a denní dávku snížit nejméně o 200 mg. V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů o více než trojnásobek horní hranice normálu je třeba přípravek Ketoconazole HRA ihned vysadit a už ho znovu nezavádět kvůli riziku závažné jaterní toxicity.

#### Porucha funkce nadledvinek

Porucha funkce nadledvinek může nastat u pacientů léčených ketokonazolem bez substituce kortikosteroidů (režim blokování) nebo v případě nedostatečné náhrady léčbou glukokortikoidy (v případě pacientů léčených v režimu blokování a náhrady). Pacienti by měli být sledováni a informováni o projevech a příznacích spojených s nízkou hladinou kortizolu (např. slabost, nadměrná únava, anorexie, nevolnost, zvracení, hypotenze, hyperkalémie, hyponatrémie nebo hypoglykémie). Porucha funkce nadledvinek může být zjištěna pravidelným klinickým hodnocením a sledováním hladiny kortizolu v plasmě, séru nebo slinách. V případě poruchy funkce nadledvinek by měla být léčba přípravkem Ketoconazole HRA dočasně přerušena nebo snížena dávka a v případě potřeby nasazena léčba kortikosteroidy.

#### Pediatrická populace

Frekvence hepatotoxicity by mohla být u dospívajících vyšší než u dospělých. V literatuře se uvádí, že z 24 pediatrických pacientů léčených ketokonazolem se u dvou vyskytla závažná hepatotoxicita. Čtrnáctiletá dívka trpící Cushingovou chorobou a léčená ketokonazolem v dávce 200 mg dvakrát denně přišla za měsíc s příznaky žloutenky, horečnaté anorexie, nevolnosti a zvracení. Ketokonazol byl vysazen, ale dívčin stav se rychle zhoršoval a dívka nakonec zemřela. Sedmnáctiletá dívka byla léčená ketokonazolem v dávce 1200 mg denně z důvodu karcinomu nadledvinek s metastázami v játrech a za 22 dní se změnily hodnoty jejích jaterních testů. Po vysazení ketokonazolu se jaterní testy během 3 týdnů vrátily do normálu (bod 5.1).



### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Proti přípravku Ketoconazole HRA neexistuje známá protilátka. Maximální dávka použitá pro léčbu Cushingova syndromu je 1600 mg denně.

V případě náhodného předávkování spočívá léčba v podpurných opatřeních. Během první hodiny po požití nadměrné dávky lze provést výplach žaludku. V případě potřeby je možno podat aktivní uhlí.

V případě známek poruchy funkce nadledvinek je kromě obecných opatření pro eliminaci léku a snížení jeho vstřebávání nutno podat jednorázovou dávku 100 mg hydrokortizonu společně s infuzí fyziologického roztoku a glukózy. Pak je nutné pečlivé sledování pacienta: Několik dní je třeba hlídat krevní tlak a rovnováhu tělesných tekutin a elektrolytů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Deriváty imidazolu, ATC kód: J02AB02

#### Mechanismus účinku

Ketokonazol je inhibitor steroidogeneze. Ketokonazol je derivát imidazolu, který je silný inhibitor syntézy kortizolu plynoucí ze schopnosti inhibice několika enzymů cytochromu P450 v nadledvinách. Ketokonazol především potlačuje aktivitu 17- $\alpha$ -hydroxylázy, ale potlačuje také postup 11-hydroxylace a ve vyšších dávkách aktivitu enzymu štěpícího vedlejší cholesterolový řetězec. Tím je ketokonazol inhibitorem syntézy kortizolu a aldosteronu. Ketokonazol je rovněž silný inhibitor syntézy androgenů, protože potlačuje aktivitu C17-20 lyázy v nadledvinách a také v Leydigových buňkách.

Kromě blokovačím účinku na nadledviny může mít ketokonazol také přímý vliv na kortikotropické nádorové buňky u pacientů s Cushingovou chorobou.

#### Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost ketokonazolu při léčbě Cushingova syndromu vzniklého z různých příčin byla popsána v několika publikovaných zprávách o retrospektivních studiích, grafických přehledech a zprávách o případech. Pro hodnocení účinnosti léčby se používá kontrola hladiny kortizolu v séru, plasmě nebo moči společně s hodnocením klinických příznaků Cushingova syndromu. Ketokonazolem bylo léčeno v různých režimech a po různě dlouhou dobu už víc než 800 pacientů. Asi 200 těchto pacientů bylo léčeno déle než 6 měsíců a někteří byli léčeni i několik let.

Hladina volného kortizolu v moči (UFC) se normalizovala asi u 50 % ketokonazolem léčených pacientů. Počet pacientů s odpovědí na léčbu se v provedených studiích pohyboval od 43 do 80 % podle typu studie a kritérií definujících odpověď na léčbu. Asi 75 % pacientů dosáhlo léčbou ketokonazolem snížení koncentrace UFC o víc než 50 % v porovnání s výchozím stavem.

#### Kombinační terapie

Ketokonazol se používá jak v monoterapii tak v kombinaci s jinými léky, především s metyraponem, u pacientů se závažnějším stupněm choroby nebo u těch, jejichž odpověď na samostatný přípravek není ideální či u pacientů, kteří potřebují snížení dávky alespoň jednoho léku pro zlepšení snášenlivosti léčby. Ketokonazol se také používá v kombinaci s jiným než farmakologickým způsobem léčby, jako je operace nebo ozařování hypofýzy. Celkově se ketokonazol jeví jako účinný způsob normalizace hladiny kortizolu pro všechny příčiny Cushingova syndromu, a pokud je dobře snášen, může se podávat i dlouhodobě.

### Únikový jev

Asi u 10 až 15 % pacientů léčených ketokonazolem je pozorován tzv. "únikový jev", který vyvolává potřebu dlouhodobého klinického a biochemického sledování těchto pacientů. Pokud nastane, může být potřeba další zvýšení dávky pro udržení normální hladiny kortizolu.

### **Použití k léčbě Cushingovy choroby**

Literatura nabízí údaje pro 535 pacientů s Cushingovou chorobou léčených ketokonazolem a 13 jednotlivých zpráv o případech. V retrospektivní multicentrické studii provedené ve Francii bylo v letech 1995-2012 sledováno 200 pacientů s Cushingovou chorobou. Na poslední kontrole v rámci studie dosáhlo normálního stavu 78 pacientů (49,3 %), 37 pacientů (23,4 %) dosáhlo alespoň částečného zlepšení v podobě nejméně 50 % snížení UFC (bez dosažení normálního stavu) a u 43 pacientů (27,2 %) se hladina UFC nezměnila. Na poslední kontrole bylo zjištěno zlepšení klinických příznaků u 74 ze 134 pacientů (55,2 %), konkrétně hypertenze u 36 z 90 pacientů (40), hypokalémie u 10 z 26 pacientů (38,4 %) a diabetes mellitus u 23 z 39 pacientů (59 %).

### **Použití k léčbě ektopického syndromu ACTH**

Byla prostudována data 91 pacientů s ektopickým syndromem ACTH léčených ketokonazolem spolu s 18 jednotlivými zprávami o případu. V kanadské studii provedené na 12 hodnotitelných pacientech (z celkového počtu 15), se u 10 projevilo snížení hladiny volného kortizolu v moči, ale jen u pěti došlo při dávkách ketokonazolu 400 až 1200 mg denně k úplnému vyléčení. Ke klinickému zlepšení hypokalémie, metabolické alkalózy, diabetes mellitus a hypertenze došlo i při absenci úplné hormonální odpovědi.

### **Použití k léčbě Cushingova syndromu nezávislého na ACTH**

V literatuře jsou k dispozici data 17 pacientů s nádorem nadledvin a 2 pacientů s primární adrenokortikální hyperplázií lymfatických uzlin (NAH) léčených ketokonazolem společně se 17 jednotlivými zprávami o případech pacientů s benigními nebo maligními nádory nebo NAH a 2 pediatrickými případy McCune Albrightova syndromu. Po zahájení léčby bylo u většiny pacientů dosaženo zlepšení klinických příznaků. Avšak u pacientů s karcinomem kůry nadledvin bylo v některých případech snížení hladiny kortizolu po léčbě ketokonazolem omezené.

### Pediatrická populace

V literatuře se uvádí data 24 pediatrických pacientů s endogenním Cushingovým syndromem léčených ketokonazolem, z nichž 16 bylo starších 12 let a 8 mladších 12 let.

Léčba pediatrických pacientů ketokonazolem umožnila ve většině případů normalizaci hladiny volného kortizolu v moči a zlepšení klinického stavu, včetně obnovy růstu a pohlavních funkcí, normalizace krevního tlaku, projevů Cushingova syndromu a úbytku tělesné hmotnosti. Dávky u mladistvých pacientů nad 12 let věku byly podobné jako dávky používané u dospělých pacientů s endogenním Cushingovým syndromem.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Ketokonazol je slabě dvojsytný, a proto potřebuje pro rozpuštění a vstřebání do organismu kyselé prostředí. Průměrné maximální plasmatické koncentrace cca 3,5 µg/ml je dosaženo do 1-2 hodin po orálním podání jedné 200 mg dávky s jídlem.

Hodnoty C<sub>max</sub> a AUC se zvyšují více než v poměru k dávce. Ve stabilizovaném stavu se pro denní dávky od 200 do 1200 mg uvádějí průměrné maximální koncentrace v rozmezí 1,7µg/ml-15,6µg/ml.

### Distribuce

In vitro se ketokonazol vázaný na plasmatický protein vázal z 99 % především na albuminovou frakci. Ketokonazol se šíří do všech tkání, avšak jen malá část se ho dostane do mozkomíšního moku.

### Biotransformace

Ketokonazol se ve velké míře metabolizuje na velký počet neaktivních metabolitů. Studie in vitro ukázaly, že hlavní enzym účastnící se metabolismu ketokonazolu je CYP3A4.

Hlavní zjištěné metabolické cesty jsou oxidace a rozklad řetězců imidazolu a piperazinu, oxidativní O-dealkylace a aromatická hydroxylace.

Ketokonazol je silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. Nebylo prokázáno, že by ketokonazol vyvolával vlastní metabolismus.

### Eliminace

Eliminace z plasmy má dvě fáze s poločasem 2 hodiny během prvních 10 hodin a poté s poločasem 8 hodin. Poločas ketokonazolu se zvyšuje s dávkou a dobou trvání léčby. Při dávkách > 400 mg denně jsou uváděny poločasy od 3 do 10 hodin. Asi 13 % dávky se vylučuje močí, z toho 2-4 % jsou představovány nezměněným léčivem. Hlavní cestou eliminace je vylučování žlučí do trávicího traktu.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pediatrickí pacienti*

Na základě omezených údajů, které jsou k dispozici, se jeví, že farmakokinetické parametry (AUC, C<sub>max</sub> a poločas) ketokonazolu pro dávky 5 až 10 mg/kg/den, odpovídající zhruba dávčám 200-800 mg, jsou u pediatrických i dospělých pacientů podobné.

#### *Poruchy ledvin*

Farmakokinetika ketokonazolu v případě pacientů s poruchami ledvin se výrazně nelišila od zdravých subjektů.

#### *Starší pacienti*

Nebylo provedeno žádné formální vyhodnocení účinků věku na farmakokinetiku přípravku Ketoconazole HRA. Nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly potřebu specifické úpravy dávky pro starší pacienty.

Údaje *in vitro* naznačují, že ketokonazol je silným inhibitorem přenašečů OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 a OCT2 a v menším rozsahu také molekul OAT1 a BSEP. Nelze vyloučit inhibici těchto různých přenašečů při klinicky významných dávkách ketokonazolu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologický profil ketokonazolu byl stanoven na základě dlouhodobých studií na potkanech a psech.

U potkanů byla pozorována křehkost kostí a zlomené končetiny, ale u žádných jiných druhů tento následek pozorován nebyl.

V souladu s farmakologickým působením ketokonazolu byly pozorovány účinky na nadledvinky a pohlavní žlázy u potkanů a psů.

Po opakovaném podání ketokonazolu byly u potkanů a psů uváděny zvýšené hladiny jaterních enzymů a histologické změny v játrech spočívající v akumulaci lipofuscinu v hepatocytech v souvislosti s dávkou.

Elektrofyzilogické studie ukázaly, že ketokonazol potlačuje rychle se aktivující složku usměrňovače aktivity draslíkového kanálu, prodlužuje potenciální trvání tohoto působení a může prodloužit interval QT. Avšak u psů, kterým bylo podáváno až 40 mg ketokonazolu na kg tělesné váhy po dobu 12 měsíců, nebyly zaznamenány žádné změny EKG.

Nebyla prokázána genotoxicita ketokonazolu, ani *in vitro* ani *in vivo*. Avšak genotoxický potenciál nebyl řádně určen pro navrhované dávkování při léčbě endogenního Cushingova syndromu. Ketokonazol není karcinogenní.

V reprodukčních studiích se prokázalo, že ketokonazol zhoršuje plodnost jak samců, tak samic. Dávky 25 mg na kg tělesné váhy potkanů a psů způsobovaly spermatické abnormality a snižovaly plodnost potkanů. Ketokonazol v dávkách do 40 mg/kg tělesné váhy neměl vliv na plodnost samic potkanů, avšak dávky 75 mg/kg a vyšší snižovaly počet gravidit u potkanů a počet implantací. Dávky 80 a 160 mg/kg tělesné váhy potlačovaly ovulaci u nedospělých potkanů. Ketokonazol v dávkách 40 mg/kg/den a vyšších prokázal embryotoxicitu a teratogenitu u potkanů a králíků. Pozorované teratogenní účinky převážně zahrnovaly deformace kostry, včetně rozštěpu patra, brachydaktylii, ektrodaktylii a syndaktylii. Podávání přípravku mladým potkanům po 30 dní od 21. dne věku zpomalilo nástup puberty. Nelze proto vyloučit vliv na lidskou reprodukci.

Studie prováděné na gravidních samicích potkanů a morčat s <sup>3</sup>H-ketokonazolem prokázaly, že ketokonazol prochází placentou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kukuřičný škrob  
Monohydrát laktózy  
Povidon  
Mikrokrytalická celulóza  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/hliníkový blistr s 10 tabletami  
Balení obsahuje 6 blistrů po 10 tabletách.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue Béranger  
75003 Paříž  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/14/965/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. listopadu 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

nebo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením

(viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské lékové agentury
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Studie bezpečnosti po registraci přípravku: Sledovací rejstřík ve více zemích na sběr klinických informací o pacientech s Cushingovým syndromem vystavených účinkům ketokonazolu (ideálně s použitím stávajícího Evropského rejstříku Cushingova syndromu (ERCUSYN), pokud je to možné), pro posouzení vzorců využívání léčivého přípravku a dokumentování jeho bezpečnosti (např. z hlediska hepatotoxicity, prolongace QT) a účinnosti	Každoroční předkládání



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KARTON

#### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketoconazole HRA 200 mg tablety  
ketokonazolium

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 200 mg ketokonazolium.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.  
Další údaje viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue béranger  
75003 Paříž  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/965/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ketoconazole HRA

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Ketoconazole HRA 200 mg tablety  
ketokonazolium

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

HRA Pharma

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Ketoconazole HRA 200 mg tablety** Ketokonazolium

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako vy.
- Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Ketoconazole HRA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ketoconazole HRA užívat
3. Jak se přípravek Ketoconazole HRA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ketoconazole HRA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Ketoconazole HRA a k čemu se používá**

Ketoconazole HRA je lék obsahující účinnou látku ketokonazol. Používá se k léčbě endogenního Cushingova syndromu (kdy tělo produkuje nadměrné množství kortizolu) u dospělých a dospívajících starších 12 let.

Cushingův syndrom je způsoben nadměrnou produkcí hormonu, který se nazývá kortizol a který produkují nadledviny. Ketoconazole HRA je schopen potlačit aktivitu enzymů odpovědných za syntézu kortizolu, a tím je schopen snížit nadměrnou produkci kortizolu vašim organismem a následně zlepšit příznaky Cushingova syndromu.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ketoconazole HRA užívat**

##### **Neužívejte přípravek Ketoconazole HRA**

- jestliže jste alergický(á) na ketokonazol nebo na protiplísňový imidazol nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud máte jaterní potíže
- pokud jste žena a jste těhotná
- pokud kojíte
- pokud máte v anamnéze nepravidelný srdeční rytmus
- pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:
  - určité léky na snížení hladiny cholesterolu: simvastatin, atorvastatin, lovastatin
  - určité léky na srdce: epleronon, dronedaron, disopyramid, felodipin, nisoldipin, ranolazin
  - určité léky používané k léčbě malárie: quinidin, halofantrin

- určité léky používané v případě závažných duševních poruch nebo těžkých depresí: pimozid, sertindol, lurasidon, quetiapin
- určité protialergické léky: mizolastin
- dabigatran – lék užívaný pro zamezení tvorby krevních sraženin
- určité léky na spaní a proti úzkosti: triazolam, alprazolam, midazolam (užívaný ústy)
- určité léky proti záchvatům migrény: dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin) ergotamin a metylergometrin (metylergonovin)
- určité léky proti rakovině: irinotecan, everolimus
- sirolimus: užívaný proto, aby zabránil tělu v odmítnutí transplantované ledviny
- tolvaptan užívaný v případě specifické choroby, která se nazývá „syndrom nevhodné sekrece antidiuretického hormonu“
- vardenafil u mužů nad 75 let věku – lék užívaný k léčbě poruch erekce u dospělých mužů
- určité léky na HIV: saquinavir/ritonavir, saquinavir
- určité léky k léčbě dlouhodobé (chronické) hepatitidy C (infekční onemocnění, které postihuje játra a je způsobeno virem hepatitidy C): paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)
- methadon: lék užívaný k léčbě drogové závislosti
- V případě pacientů s poruchou ledvin:
  - kolchicin: lék k léčbě pakostnice
  - fesoterodin a solifenacin: léky používané k léčbě příznaků hyperaktivního močového měchýře
  - telithromycin a clarithromycin: léky používané k léčbě infekcí

Ketoconazole HRA neužívejte, pokud se na vás vztahuje cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste něčím jisti, promluvte si před zahájením užívání přípravku Ketoconazole HRA se svým lékařem nebo lékárníkem.

## Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ketoconazole HRA se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### *Jaterní choroby*

Pokud máte v anamnéze jaterní chorobu, poradte se se svým lékařem. Měli byste vědět, že budou pravidelně sledovány hladiny vašich jaterních enzymů, a to před zahájením léčby, jednou týdně po dobu prvního měsíce od zavedení přípravku Ketoconazole HRA a pak jednou měsíčně po dobu půl roku. Důvodem je riziko závažné jaterní toxicity. Jaterní testy budou provedeny znovu, pokud se váš lékař rozhodne pro zvýšení vaší denní dávky ketokonazolu. **Měli byste okamžitě přerušit užívání a kontaktovat svého lékaře v případě, že se nebudete cítit dobře, nebo v případě výskytu příznaků jako je nechutenství, nevolnost, zvracení, pocit silné únavy, žloutenka, bolesti břicha nebo tmavá moč.**

### *Speciální režim dávkování*

Pokud současně s přípravkem Ketoconazole HRA užíváte náhradní glukokortikoidy, váš lékař by vás měl informovat, jak upravit svou dávku glukokortikoidů v případě stresu, operace nebo infekce. Kromě toho byste měli dostat kartičku s informacemi pro lékařskou pohotovost a záchrannou sadu pro podání glukokortikoidů.

### *Funkce nadledvin*

Funkce vašich nadledvinek bude pravidelně sledována v rámci standardní péče během léčby Cushingova syndromu, protože během léčby může nastat její porucha. Ihned kontaktujte svého lékaře v případě výskytu příznaků jako je slabost, nadměrná únava, nechutenství, nevolnost, zvracení nebo nízký krevní tlak.

### *Srdeční choroby*

Ketoconazole HRA může změnit rytmus vašeho srdce - a to může být vážné. **Pokud během léčby pocítíte bušení srdce nebo si všimnete nepravidelného srdečního rytmu, ihned kontaktujte svého lékaře.**

### *Kyselost žaludku*

Nejméně 2 hodiny po užití přípravku Ketoconazole HRA byste neměli užít žádné antacida (například hydroxid hlinitý) nebo jiné léky na překyselení žaludku a poruchy trávení.



### *Užívání společně s pasireotidem*

Informujte svého lékaře, pokud užíváte pasireotid, jiný lék používaný pro léčbu určitého druhu Cushingova syndromu, protože tato kombinace může způsobit závažné nežádoucí účinky u pacientů, kteří trpí srdeční chorobou.

### *Souběžné zánětlivé / autoimunitní poruchy*

Pokud trpíte autoimunitní poruchou, informujte svého lékaře, budete pečlivě sledováni.

### *Ketoconazole HRA a alkohol*

Během užívání přípravku Ketoconazole HRA nepijte alkohol, protože by to mohlo vést k reakci podobné reakci na disulfiram (velmi nepříjemná reakce charakterizovaná zejména prudkými návaly).

### **Děti a dospívající**

Tento lék se nedoporučuje dětem do 12 let věku pro nedostatek informací pro tuto skupinu pacientů.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Ketoconazole HRA**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. **Existují určité léčivé přípravky, které by se neměly užívat současně s přípravkem Ketoconazole HRA (viz bod 2).** Pokud užíváte přípravek Ketoconazole HRA současně s jinými léky, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o další informace.

Léčivé přípravky s možností interakce s přípravkem Ketoconazole HRA:

- perorální léčivé přípravky proti srážení krve (užívané ústy): rivaroxaban, apixaban, cilostazol, warfarin a další kumarinová léčiva
- léky proti HIV jako je maraviroc, indinavir, nevirapin, ritonavir
- určité léky užívané proti rakovině jako jsou vinca alkaloidy, busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paclitaxel, vincristin, vinblastin, cabozantinib, dabrafenib, kabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- určité léky proti infekcím: rifabutin, telithromycin, rifampicin, isoniazid, clarithromycin
- určitá antidiabetika: repaglinid, saxagliptin, tolbutamid
- určité léky na duševní poruchy: buspiron, aripipazol, haloperidol, reboxetin, risperidon
- určité léky na srdce – verapamil, digoxin, nadolol, aliskiren
- určité léky proti křečím: karbamazepin, fenytoin
- určité glukokortikoidy – jako např. budesonid, fluticazon, dexametazon, metylprednisolon, cyklozoid
- určité silné léky proti bolesti (narkotika) – jako např. alfentanyl, fentanyl, buprenorfin (podávaný injekčně nebo podjazykově), oxykodon
- určité léky užívané na nevolnost a zvracení: domperidon, aprepitant, naloxegol (lék proti zácpě specificky způsobené silnými léky proti bolesti)
- další léky: sildenafil, solifenacin, tolterodin, mitotan, praziquantel, eletriptan, fesoterodin, salmeterol, bosentan, midazolam (injekce), tadalafil, vardenafil, tamsulosin, cinalcacet, tacrolimus, ebastin, cyklosporin, kolchicin

Nejméně 2 hodiny po užití přípravku Ketoconazole HRA byste neměli užít žádné antacidy (například hydroxid hlinitý) nebo jiné léky na překyselení žaludku a poruchy trávení (viz kapitola Upozornění a opatření).

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Tento léčivý přípravek se nesmí užívat během těhotenství. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Během užívání přípravku Ketoconazole HRA nesmíte kojit své dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

V souvislosti s léčbou přípravkem Ketoconazole HRA se uvádí závratě a ospalost. Pokud pociťujete tyto příznaky, neříďte automobil ani neobsluhujte stroje.

### **Ketoconazole HRA obsahuje laktózu**

Pokud vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, před použitím tohoto přípravku kontaktujte svého lékaře.

### **3. Jak se přípravek Ketoconazole HRA užívá**

Zahájení léčby a sledování během léčby musí provádět specialista na endokrinologii.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Než zahájíte léčbu a pak pravidelně v jejím průběhu bude lékař provádět krevní testy, aby zjistil případné abnormality a také aby měřil hladinu kortizolu. Dávka léčiva bude upravována podle vašeho stavu s cílem obnovit normální hladinu kortizolu.

Doporučená počáteční dávka je obvykle 600 mg denně užívaných perorálně (3 tablety denně užití 3krát denně po jedné). Pro obnovení normální hladiny kortizolu může být potřeba dávku zvýšit na 400 (2 tablety) až 1200 (6 tablet) mg denně užívaných perorálně ve 2 až 3 denních dávkách.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Ketoconazole HRA, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) víc než předepsanou dávku přípravku Ketoconazole HRA, musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ketoconazole HRA**

Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít jednu dávku, užíjte tuto dávku hned, jakmile si vzpomenete. Pak pokračujte tak, jak máte předepsáno. Sám (sama) předepsanou dávku neměňte.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ketoconazole HRA**

Pokud léčbu přípravkem Ketoconazole HRA přerušíte, může se vaše hladina kortizolu zase zvýšit a vaše příznaky se mohou vrátit. Proto nepřestávejte přípravek Ketoconazole HRA užívat, pokud vám váš lékař neřekne.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Vzácně se mohou vyskytnout jaterní potíže (mohou postihnout maximálně 1 pacienta z 1 000).

Jakmile zaznamenáte cokoli z následujícího, přestaňte Ketoconazole HRA užívat a ihned to oznamte svému lékaři:

- dlouhotrvající bolest hlavy nebo rozmazané vidění
- závažné nechutenství (anorexie)
- úbytek tělesné hmotnosti
- nevolnost nebo zvracení
- neobvyklá únava nebo zimnice
- bolest žaludku
- svalová slabost
- žlutavé zbarvení kůže nebo očního bělma

- neobvykle tmavá moč nebo bledá stolice

Může se vyskytnout porucha funkce nadledvinek a může být závažným nežádoucím účinkem. Ketoconazole HRA může dočasně snížit množství hormonů produkovaných vašimi nadledvinkami (kortizol) pod normální rozsah, ale váš lékař bude tento stav korigovat podáním vhodné hormonální léčby nebo úpravou dávky přípravku Ketoconazole HRA. Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud se u vás vyskytnou příznaky jako slabost, nadměrná únava, nechutenství, nevolnost, zvracení, či nízký krevní tlak.

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout víc než 1 člověka z 10):

- Zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- Porucha funkce nadledvinek (snížení produkce hormonů (kortizol))
- Nevolnost
- Bolesti břicha
- Zvracení
- Průjem
- Kožní reakce (svědění, vyrážka)

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- Alergické reakce, které mohou vzácně být závažné
- Změna laboratorních markerů
- Snížení hladiny krevních destiček
- Bolesti hlavy
- Závrať
- Ospalost
- Kožní reakce (kopřivka)
- Vypadávání vlasů
- Nadměrná únava

**Vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):

- Závažné jaterní problémy

**Velmi vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):

- Pyrexie (horečka)

**Nežádoucí účinky, jejichž frekvence není známa** (Z dostupných údajů nelze frekvenci určit):

- Nespavost
- Nervozita
- Nesnášenlivost alkoholu
- Ztráta chuti k jídlu nebo naopak větší chuť k jídlu
- Zvýšení intrakraniálního tlaku
- Pocit mravenčení
- Světloplachost
- Krvácení z nosu
- Dyspepsie (zhoršené trávení)
- Nadýmání
- Nenormální zbarvení jazyka
- Sucho v ústech
- Ztráta chuťových vjemů
- Zrudnutí kůže
- Myalgie (bolesti svalů)
- Arthralgie (bolesti kloubů)
- Poruchy menstruačního cyklu
- Azoospermie (žádné spermie)
- Poruchy erekce
- Gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)
- Periferní otoky (končetin)
- Pocit neklidu
- Návaly horkosti
- Přechodné snížení hladiny testosteronu, mužského hormonu (androgenu) vytvářeného tělem, především ve varlatech

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Ketoconazole HRA uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za označením EXP (Použitelné do:). Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.
- Toto léčivo nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již neúčinkují. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Ketoconazole HRA 200 mg tablety obsahuje

- Léčivou látkou je ketokonazolium.
- Dalšími složkami jsou kukuřičný škrob, monohydrát laktózy, povidon, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

### Jak přípravek Ketoconazole HRA 200 mg tablety vypadá a co obsahuje toto balení

Ketoconazole HRA se prodává v balení po 60 tabletách.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Laboratoire HRA Pharma  
15 rue béranger  
75003 Paříž  
Francie

### Výrobce

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

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

#### **Lietuva**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **България**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Luxembourg/Luxemburg**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

#### **Česká republika**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

#### **Magyarország**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Danmark**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Deutschland**

HRA Pharma Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

**Eesti**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Ελλάδα**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**España**

HRA Pharma Iberia S.L.  
Tel: + 34 902 107 428

**France**

HRA Pharma France  
Tel: + 33 (0)1 53 24 81 00

**Hrvatska**

Arenda d.o.o  
Tél/Tel: + 385-(0)1 644 4480

**Ireland**

HRA Pharma UK & Ireland Ltd  
Tel: 1800 812 984

**Ísland**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Italia**

HRA Pharma Italia Srl Società Unipersonale  
Tel: + 39 06 59 60 09 87

**Κύπρος**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Latvija**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Malta**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Nederland**

HRA Pharma Benelux  
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

**Norge**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Österreich**

HRA Pharma Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

**Polska**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Portugal**

HRA Pharma Iberia S.L. Sucursal em Portugal  
Tel: +351 707 501 996

**România**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Slovenija**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Slovenská republika**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Suomi/Finland**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**Sverige**

Laboratoire HRA Pharma  
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

**United Kingdom**

HRA Pharma UK & Ireland Ltd  
Tel: 0800 917 9548

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v MM/RRRR.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete také odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

## **PŘÍLOHA IV**

### **VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ketokonazolu (pouze centralizovaně registrovaného přípravku) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Ketokonazol je silný inhibitor enzymu CYP3A4. Jsou-li léčivé přípravky, které jsou substráty enzymu CYP3A4, podávány společně s ketokonazolem, může být ovlivněna jejich farmakokinetika, což může vést ke klinicky závažným nežádoucím účinkům (NÚ) a/nebo k úpravě dávkování těchto léčivých přípravků. Výbor PRAC se domnívá, že vzhledem k dostupným údajům by informace o interakci ketokonazolu s naloxegolem měly být přidány do souhrnu údajů o přípravku. Nové informace o inhibici proteinu rezistence proti rakovině prsu ketokonazolem a o silné inhibici několika přenašečů ketokonazolem mají být také přidány do souhrnu údajů o přípravku.

S ohledem na údaje uvedené v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti PSUR proto výbor PRAC došel k závěru, že změny v údajích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících ketokonazol jsou odůvodněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ketokonazolu (pouze centralizovaně registrovaného přípravku) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ketokonazol (pouze centralizovaně registrovaný přípravek) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.