

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетоконазол Esteve 200 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg кетоконазол (ketoconazole).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 19 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Почти бяла до светлокремава, кръгла, с диаметър 10 mm, двойноизпъкнала.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кетоконазол Esteve е показан за лечение на ендогенен синдром на Cushing при възрастни и юноши над 12-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне и да се провежда под надзора на лекари с опит в областта на ендокринологията или вътрешните болести, които разполагат със средства за проследяване на биохимичните отговори, тъй като дозата трябва да се адаптира така, че да отговаря на терапевтичните нужди на пациента на базата на нормализирането на кортизоловите нива.

Дозировка

Започване на лечението

Препоръчителната доза за започване на лечението при възрастни е 400-600 mg/ден, приета перорално и разделена на два или три приема и тази доза може бързо да бъде увеличена до 800-1 200 mg/ден, разделена на два или три приема.

При започване на лечението през няколко дни/седмици трябва да се контролира свободния кортизол в 24-часова урина

Адаптиране на дозата

Дневната доза кетоконазол трябва да се адаптира периодично, на индивидуален принцип с цел да се постигнат нормални нива на свободния кортизол в урината и/или на плазмения кортизол.

- Може да се обмисли повишаване на дозата с 200 mg/ден на всеки 7 до 28 дни, ако нивата на свободния кортизол в урината и/или на кортизола в плазмата са над нормалния диапазон, при условие, че дозата се понася от пациента;
- За възстановяване на нормалните нива на кортизола може да е необходима поддържаща доза от 400 mg/ден до максимална доза от 1 200 mg/ден, приети перорално, разделени в 2 до 3 приема. Според повечето публикации поддържащата доза варира от 600 mg/ден до 800 mg/ден;
- След като бъде установена ефективната доза кетоназол, проследяването на нивата на свободния кортизол в урината и/или на плазмения кортизол вече може да става веднъж на 3 до 6 месеца (вж. точка 4.4);
- В случай на надбъбречна недостатъчност и в зависимост от тежестта на събитието, дозата кетоназол трябва да бъде намалена с най-малко 200 mg/ден или лечението трябва временно да бъде спряно и/или да бъде добавена терапия с кортикостероиди до отзвучаване на събитието. След това, лечението с кетоназол може да се възобнови при по-ниска доза (вж. точка 4.4);
- Лечението с кетоназол може да бъде спряно рязко без необходимост от постепенно намаляване на дозата, когато е желателна промяна в терапевтичната стратегия (напр. операция).

Проследяване на чернодробната функция

Преди започване на лечението е задължително:

- да се измерят стойностите на чернодробните ензими (ASAT, ALAT, гама GT и алкална фосфатаза) и на билирубина;
- да се информират пациентите относно рисковете от хепатотоксичност, включително да спрат лечението си и да информират незабавно своите лекари, ако не се чувстват добре или в случай на симптоми на анорексия, гадене, повръщане, умора, жълтеница, коремни болки или тъмна урина. При поява на някои от посочените по-горе, лечението трябва незабавно да бъде спряно и да се извършат функционални чернодробни изследвания.

Поради установената хепатотоксичност на кетоназол, лечението не трябва да започва при пациенти, при които нивата на чернодробните ензими са над 2 пъти повече от горната граница на нормата (вж. точка 4.3).

По време на лечението:

- трябва да се предприеме непосредствено клинично проследяване;
- измерването на стойностите на чернодробните ензими (ASAT, ALAT, гама GT и алкална фосфатаза) и на билирубина трябва да се извършва на чести интервали:
 - веднъж седмично в продължение на един месец след започване на лечението;
 - след това веднъж месечно в продължение на 6 месеца;
 - веднъж седмично в продължение на един месец при всяко повишаване на дозата.

В случай на повишаване на чернодробните ензими до стойности по-малки от 3 пъти над горната граница на нормата, трябва да се провежда по-често проследяване на чернодробните функционални показатели и дневната доза трябва да се намали с минимум 200 mg.

В случай на повишаване на чернодробните ензими с повече от 3 пъти над горната граница на нормата, кетоназол трябва веднага да се спре и приложението му не трябва да се подновява поради риск от сериозна чернодробна токсичност. Незабавно спиране на лечението с кетоназол е задължително при поява на клинични симптоми на хепатит.

В случай на дългосрочно лечение (повече от 6 месеца)

Въпреки че хепатотоксичност обикновено се наблюдава при започване на лечението и през първите шест месеца от лечението, съгласно медицинските критерии е необходимо да се осъществява проследяване на чернодробните ензими. Като предпазна мярка, в случай на повишаване на дозата

след първите шест месеца от лечението, е необходимо ежеседмично проследяване на чернодробните ензими в продължение на един месец.

Схеми на прилагане за поддържаща терапия

Последващата поддържаща терапия може да се прилага по един от следните два начина:

- Схема само за блокиране: може да се продължи с поддържащата доза кетоконазол, както е описано по-горе;
- Схема за блокиране и заместване: поддържащата доза кетоконазол трябва допълнително да се увеличи с още 200 mg и да се добави съпътстваща кортикостероидна заместителна терапия (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Съществуват ограничени данни относно употребата на кетоконазол при пациенти на възраст над 65 години, но няма данни, които да предполагат необходимост от специално адаптиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Въпреки, че данните са ограничени, фармакокинетиката на кетоконазол не се отличава съществено при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави лица и при тази популация не се препоръчва специфично адаптиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Кетоконазол е противопоказан при пациенти с остра или хронична чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3). Не трябва да се започва лечение при пациенти с нива на чернодробните ензими над 2 пъти над горната граница на нормата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Кетоконазол Esteve при деца под 12-годишна възраст не са установени. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към всеки имидазолов противогъбичен лекарствен продукт;
- Остра или хронична чернодробна болест и/или ако нивата на чернодробните ензими преди лечението са повече от 2 пъти над горната граница на нормата (вж. точки 4.2 и 4.4)
- Бременност (вж. точка 4.6);
- Кърмене (вж. точка 4.6);
- Вродено или доказано придобито удължаване на QTc интервала;
- Съпътстващо лечение с някой от следните лекарствени продукти, които може да взаимодействат и да доведат до животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.5):
 - метаболизирани от CYP3A4 инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин и ловастатин) поради повишен риск от токсичност за скелетната мускулатура, включително рабдомиолиза;
 - еплеренон поради повишен риск от хиперкалиемия и хипотония;

- вещества, чиито плазмени концентрации може да бъдат повишени и имат потенциал да причиняват удължаване на QT интервала: метадон, дизопирамид, хинидин, дронедазон, пимозид, сертиндол, саквинавир (саквинавир/ритонавир 1000/100 mg два пъти дневно), ранолазин, мизоластин, халофантрин;
- дабигатран поради повишен риск от кървене;
- триазолам, перорален мидазолам и алпразолам поради потенциал за удължаване или усилване на седацията и респираторната депресия;
- ерго алкалоиди (напр. дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин) поради повишен риск от ерготизъм и други сериозни вазоспастични нежелани реакции;
- луразидон;
- кветиапин поради повишен риск от токсичност;
- телитромицин и кларитромицин при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност поради повишен риск от хепатотоксичност и удължаване на QT интервала;
- фелодипин, нисолдипин поради повишен риск от оток и застойна сърдечна недостатъчност;
- колхицин при пациенти с бъбречна недостатъчност поради повишен риск от тежки нежелани реакции;
- иринотекан поради промяна в метаболизма на този лекарствен продукт;
- еверолимус, сиролимус (наричан също и рапамицин) поради повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти;
- варденафил при мъже над 75 години поради повишен риск от нежелани реакции;
- паритапревир/омбитасвир (ритонавир) поради повишен риск от нежелани реакции;
- фезотеродин и солифенацин при пациенти с бъбречно увреждане;
- толваптан, използван за лечение на специфично заболяване, наречено „синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон“.

Горният списък не е пълен списък на съединенията, които биха могли да взаимодействат с кетоконазол и да доведат до потенциално животозастрашаващи реакции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване на чернодробната функция

Чернодробните ензими трябва да се проследяват при всички пациенти, които приемат кетоконазол. Внимателното проследяване на пациентите се налага поради риск от сериозна чернодробна токсичност (вж. точка 4.2).

Проследяване на надбъбречната функция

Надбъбречната функция трябва да се проследява редовно, тъй като по време на лечението може да се развие надбъбречна недостатъчност в условията на относителен кортизолов дефицит поради повишена нужда от глюкокортикоиди (напр. в случай на стрес, хирургична операция или инфекция); и/или в случай на свръхлечение с кетоконазол (при пациентите, лекувани по схеми само за блокиране); или при недостатъчна глюкокортикоидна заместителна терапия (при пациенти, лекувани по схеми за блокиране и заместване). Серумните или плазмените и/или слюнчените нива на кортизола и/или нивата на свободния кортизол в урината трябва да се проследяват минимум през първата седмица от започване на лечението с кетоконазол, а после това трябва да става периодично. След достигане на нормални или близки до целевите нива на свободен кортизол в урината/серумен/плазмен кортизол и след като бъде установена ефективната доза на кетоконазол, проследяването вече може да става веднъж на 3 до 6 месеца (вж. точка 4.2 относно адаптиране на дозата в случай на надбъбречна недостатъчност).

Всички пациенти трябва да бъдат проследявани и да са информирани относно признаците и симптомите, свързани с хипокортизолизъм (напр. слабост, умора, анорексия, гадене, повръщане, загуба на тегло, хипотония, хипонатриемия, хиперкалиемия и/или хипогликемия).

При наличие на клинични симптоми, които насочват към надбъбречна недостатъчност, трябва да се измерят нивата на кортизола и лечението с кетоконазол трябва временно да бъде спряно или дозата да бъде намалена и при необходимост трябва да започне кортикостероидна заместителна терапия. След това, лечението с кетоконазол може да се възобнови при по-ниска доза (вж. точка 4.2).

Схема за блокиране и заместване

Пациентите, лекувани по схема за блокиране и заместване, трябва да бъдат обучени да адаптират сами дозата на своята глюкокортикоидна заместителна терапия при условия на стрес (вж. точка 4.2). Наред с това, трябва да им се даде спешна карта и да разполагат с глюкокортикоиден комплект за спешни ситуации.

Проследяване на QTc интервала

Препоръчително е да се извърши проследяване за ефект върху QTc интервала. Трябва да се направи ЕКГ:

- преди започването на приема на кетоконазол
- през първата седмица след започване на лечението
- след това - при клинични показания.

В случай на едновременно прилагане на лекарствен продукт, за който е известно, че удължава QTc интервала (вж. точка 4.5), се препоръчва проследяване на ЕКГ.

Контрацепция

Жените трябва да разполагат с пълна информация относно предпазване от забременяване. Минималното изискване е жените с детероден потенциал да използват задължително ефективен метод за контрацепция (вж. точка 4.6).

Намалена стомашна киселинност

Абсорбцията се нарушава, когато стомашната киселинността е намалена. Неутрализиращи киселинността лекарства (напр. алуминиев хидроксид) не трябва да се прилагат в продължение на минимум 2 часа след прием на кетоконазол. При пациенти с ахлорхидрия, като например някои пациенти със СПИН и пациенти на лечение с потискащи киселинната секреция лекарства (напр. H₂-антагонисти, инхибитори на протонната помпа) е препоръчително кетоконазол да се прилага с киселинна напитка, напр. кола, портокалов сок.

В случай че към съпътстващата терапия се добавят потискащи киселинната секреция лекарствени продукти или тяхното прилагане се спре, дозата на кетоконазола трябва да бъде коригирана спрямо нивата на кортизола.

Потенциални взаимодействия с лекарствени продукти

Кетоконазол има голям потенциал за клинично важни лекарствени взаимодействия.

Кетоконазол се метаболизира предимно чрез CYP3A4. Едновременното му прилагане с мощни индуктори на CYP3A4 може да намали бионаличността на кетоконазол. При започване на лечението с кетоконазол трябва да се преразгледат прилаганите съпътстващо лекарствени продукти, защото кетоконазолът е известен мощен инхибитор на CYP3A4. Трябва да се направи справка с КХП на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти относно препоръки при едновременното им прилагане с мощни инхибитори на CYP3A4.

Кетоконазол е мощен инхибитор на CYP3A4: инхибирането на CYP3A4 от кетоконазол може да повиши експозицията на пациента на някои лекарствени продукти, които се метаболизират чрез тази ензимна система (вж. точка 4.5).

Кетоконазол е също така и мощен инхибитор на Р-гр: инхибирането на Р-гр от кетоконазол може да повиши експозицията на пациентите на някои лекарствени продукти, които са субстрати на Р-гр (вж. точка 4.5).

СУР3А4-метаболизираните и/или Р-гр субстратите, за които се знае, че удължават QT интервала, може да са противопоказани или да не се препоръчват, в зависимост от наблюдавания или очаквания ефект с кетоконазол (т.е. води до увеличаване на плазмената концентрация, AUC, C_{max} на лекарството), и от установените терапевтични прозорци на лекарствените продукти. Някои комбинации може да доведат до повишен риск от камерни тахиаритмии, включително поява на torsade de pointes, което е аритмия с потенциално летален изход (вж. Таблица 1: Взаимодействия и препоръки за едновременно прилагане, точка 4.5).

Употреба с хепатотоксични лекарствени продукти

Едновременното прилагане на кетоконазол и други лекарствени продукти, за които е известно, че имат потенциално хепатотоксичен ефект (напр. парацетамол) не се препоръчва, тъй като комбинацията може да доведе до повишен риск от увреждане на черния дроб.

Употреба с пасиреотид

Едновременното прилагане на кетоконазол с пасиреотид не се препоръчва, тъй като комбинацията може да доведе до удължаване на QT интервала при пациенти с установени ритъмни нарушения (вж. точка 4.5).

Съпътстващи възпалителни/автоимунни заболявания

Обостряне или развитие на възпалителни/автоимунни нарушения е описано след ремисия на синдрома на Cushing, включително и вследствие на лечение с кетоконазол. Пациенти със синдрома на Cushing и съпътстващи възпалителни/автоимунни нарушения, трябва да бъдат под наблюдение след достигане на нормални нива на кортизола при лечението с кетоконазол.

Алкохол

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не консумират алкохол по време на провеждане на лечението (вж. точка 4.5).

Предупреждения относно помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстваща терапия с лекарствени продукти, които са противопоказани по време на лечение с кетоконазол и завършват с потенциално животозастрашаващи реакции:

- метаболизирани от СУР3А4 инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин и ловастатин) поради повишен риск от токсичност за скелетната мускулатура, включително рабдомиолиза;
- еплеренон поради повишен риск от хиперкалиемия и хипотония;
- вещества, чиито плазмени концентрации може да бъдат повишени и имат потенциал за удължаване на QT интервала: метадон, дизопирамид, хинидин, дронедазон, пимозид, сертиндол, саквинавир (саквинавир/ритонавир 1000/100 mg два пъти дневно), ранолазин, мизоластин, халофантрин;
- дабигатран поради повишен риск от кървене;
- триазолам, перорален мидазолам и алпразолам поради потенциал за удължаване или усилване на седацията и респираторната депресия;

- ерго алкалоиди (напр. дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин) поради повишен риск от ерготизъм и други сериозни вазоспастични нежелани реакции;
- луразидон;
- кветиапин поради повишен риск от токсичност;
- телитромицин и кларитромицин при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност поради повишен риск от хепатотоксичност и удължаване на QT интервала;
- фелодипин, нисолдипин поради повишен риск от оток и застойна сърдечна недостатъчност;
- колхицин при пациенти с бъбречна недостатъчност поради повишен риск от тежки нежелани реакции;
- иринотекан поради промяна в метаболизма на този лекарствен продукт;
- еверолимус, сиролимус (наричан също и рапамицин) поради повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти;
- варденафил при мъже над 75 години поради повишен риск от нежелани реакции;
- паритапревир/омбитасвир (ритонавир) поради повишен риск от нежелани реакции;
- фезотеродин и солифенацин при пациенти с бъбречно увреждане;
- толваптан, използван за лечение на специфично заболяване, наречено „синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон“.

Горният списък не е пълен списък на съединенията, които биха могли да взаимодействат с кетоконазол и да доведат до потенциално животозастрашаващи реакции.

Лекарствени продукти, които засягат абсорбцията на кетоконазол

Лекарствени продукти, които засягат стомашната киселинност, нарушават абсорбцията на кетоконазол (вж. точка 4.4).

Ефекти на други лекарствени продукти върху метаболизма на кетоконазол

Кетоконазол се метаболизира предимно чрез цитохром CYP3A4.

Ензим-индуциращите лекарствени продукти, като например рифампицин, рифабутин, карбамазепин, изониазид, невирапин, митотан и фенитоин могат значимо да намалят бионаличността на кетоконазол. Не се препоръчва употреба на кетоконазол с мощни ензимни индуктори.

Мощните инхибитори на CYP3A4 (напр. антивирусни средства като ритонавир, подсилен с ритонавир дарунавир и подсилен с ритонавир фозампренавир) могат да увеличат бионаличността на кетоконазол, необходимо е повишено внимание при използване на тези лекарствени продукти едновременно с кетоконазол и пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. Съответно на това трябва да се адаптира и дозата на кетоконазол.

Ефекти на кетоконазол върху метаболизма на други лекарствени продукти

- Кетоконазол е мощен инхибитор на CYP3A4 и може да инхибира метаболизма на лекарствени продукти, които се метаболизират чрез този ензим. Това от своя страна може да повиши и/или удължи техните ефекти, включително и нежеланите реакции.
- *In vitro* данните показват, че кетоконазол е инхибитор на CYP1A2 и не инхибира значимо CYP2A6 и 2E1. В клинично значими концентрации инхибиране на CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 и 2D6 с кетоконазол не може да се изключи.
- Кетоконазол може да инхибира транспорта на лекарствени продукти от P-гр, което може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на тези лекарствени продукти.
- При проучвания *in vitro* кетоконазол инхибира BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – протеина на резистентност на рак на гърдата). Данните относно инхибирането показват, че риск от взаимодействия със субстрати на BCRP на системно ниво не може да бъде изключен при много високи дози кетоконазол. Кетоконазол обаче може да действа като инхибитор на BCRP на чревно ниво в клинично значими концентрации. Като се вземе предвид бързата абсорбция на

кетоконазол, приемът на субстрати на BCRP трябва да се отложи с 2 часа след приема на кетоконазол.

Таблица 1 Взаимодействия и препоръки за едновременно прилагане

Взаимодействията между кетоконазол и други лекарствени продукти са изброени в следната таблица (повишението е отбелязано със “↑”, намалението със “↓”, а липсата на промяна - със “↔”). Степените на посочените по-долу взаимодействия не са абсолютни стойности и може да зависят от дадената доза кетоконазол, т.е. за много от резултатите се съобщава след доза от 200 mg кетоконазол и при по-високи дози и/или по-кратки интервали на дозиране може да се очакват по-силни взаимодействия. Следният списък не е изчерпателен по отношение на взаимодействията между кетоконазола и други лекарствени продукти.

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Опиоидни аналгетици		
Метадон	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на метадон	Противопоказано поради повишения риск от сериозни сърдечносъдови събития, включително удължаване на QT интервала и torsade de pointes, или респираторна депресия или депресия на ЦНС (вж. точка 4.3).
Бупренорфин i.v. и сублингвално	Бупренорфин: AUC: ↑ 1,5 пъти C _{max} : ↑ 1,7 пъти	Внимателно проследяване. Дозата на бупренорфин трябва да се адаптира.
Алфентанил, фентанил	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на алфентанил и фентанил	Препоръчва се внимателно проследяване за нежелани реакции (респираторна депресия, седация). Възможно е да се наложи намаляване на дозата на алфентанил и фентанил.
Оксикодон	Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на оксикодон	Внимателно проследяване. Дозата на оксикодона може да се адаптира.
Антиаритмични средства		
Дизопирамид Хинидин	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на дизопирамида и хинидина	Противопоказано поради риск от сериозни сърдечносъдови събития, включително и удължаване на QT интервала (вж. точка 4.3).
Дронедарон	Повтарящи се дози от по 200 mg кетоконазол дневно са имали за резултат 17-кратно повишаване на експозицията на дрондарон	
Дигоксин	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на дигоксина	Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на дигоксина.
Антикоагуланти и антитромботични средства		
Дабигатран	Дабигатран: AUC: ↑ 2,6 пъти C _{max} : ↑ 2,5 пъти	Противопоказан поради повишен риск от кървене (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Ривароксабан	Ривароксабан: AUC: ↑ 2,6 пъти C _{max} : ↑ 1,7 пъти	Не се препоръчва поради повишен риск от кървене.
Апиксабан	Апиксабан AUC: ↑ 2 пъти C _{max} : ↑ 1,6 пъти	Не се препоръчва поради повишен риск от кървене.
Цилостазол	Цилостазол: AUC: ↑ 2,2 пъти Общата фармакологична активност на цилостазол се повишава с 35% при едновременното му прилагане с кетоконазол.	Внимателно проследяване. Препоръчва се дневна доза цилостазол да е 50 mg два пъти дневно, когато е в комбинация с кетоконазол.
Варфарин и други кумариноподобни лекарства	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на варфарина	Внимателно проследяване. Препоръчва се проследяване на INR (международно нормализирано съотношение).
Едоксабан	AUC: ↑ 1,8 пъти C _{max} : ↑ 1,8 пъти	Дозата едоксабан трябва да се намали при съпътстващо приложение. Моля, консултирайте се с КХП за едоксабан.
Антиконвулсанти		
Карбамазепин Фенитоин	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на карбамазепин и фенитоин Очаква се потенциално ↓ на плазмените концентрации на кетоконазола. (индуциране на CYP3A ензимите)	Не се препоръчва. (Вж. също и „Ефекти на други лекарствени продукти върху метаболизма на Кетоконазол Esteve”).
Антидиабетни средства		
Реваглинид	Реваглинид: AUC: ↑ 1,2 пъти C _{max} : ↑ 1,2 пъти	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на реваглинида.
Саксаглиптин	Саксаглиптин: AUC: ↑ 2,5 пъти C _{max} : ↑ 1,6 пъти Свързано с намаляване на съответните стойности на активния метаболит	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на саксаглиптина.
Толбутамид	Толбутамид: AUC: ↑ 1,7 пъти	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата толбутамид.
Антиинфекциозни средства		
Рифабутин Рифампицин Изониазид	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на рифабутина. Очаква се потенциално ↓ на плазмените концентрации на кетоконазола. (индуциране на CYP3A4 ензимите)	Не се препоръчва. (Вж. също и „Ефекти на други лекарствени продукти върху метаболизма на Кетоконазол Esteve”)

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Телитромицин Кларитромицин	Телитромицин: AUC: ↑ 2 пъти C _{max} : ↑ 1,5 пъти Потенциално ↑ на плазмените концентрации на кларитромицина	Не се препоръчва. Противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане поради риск от удължаване на QT интервала и сериозни нежелани реакции от страна на черния дроб (вж. точка 4.3).
Изавуконазол	AUC: ↑ 5 пъти C _{max} : ↑ 1,1 пъти	Не се препоръчва поради повишен риск от нежелани реакции на изавуконазол. Моля, консултирайте се с КХП за изавуконазол.
Празиквантел	Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на празиквантела	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на празиквантела.
Антимигренозни лекарства		
Ерго алкалоиди, като например дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин, метилергометрин (метилергоновин)	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на ерго алкалоидите	Противопоказани поради повишен риск от ерготизъм и други сериозни вазоспастични нежелани реакции (вж. точка 4.3).
Елетриптан	Елетриптан: AUC: ↑ 5,9 пъти C _{max} : ↑ 2,7 пъти	Не се препоръчва.
Антинеопластични средства		
Иринотекан	Иринотекан: AUC: ↑ 2,1 пъти	Противопоказано поради промяна в метаболизма на посочения лекарствен продукт (вж. точка 4.3).
Сунитиниб Дазатиниб Лапатиниб Нилотиниб Ерлотиниб Дабрафениб Кабозантиниб	Сунитиниб AUC: ↑ 1,5 пъти C _{max} : ↑ 1,5 пъти Лапатиниб: AUC: ↑ 3,6 пъти Нилотиниб: AUC: ↑ 3,0 пъти Ерлотиниб: AUC: ↑ 1,9 пъти C _{max} : ↑ 1,7 пъти Дасатиниб Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на дасатиниба Дабрафениб AUC: ↑ 1,7 пъти C _{max} : ↑ 1,3 пъти Кабозантиниб AUC: ↑ 1,4 пъти C _{max} : ↔	Не се препоръчва поради риск от повишена експозиция на тези лекарствени продукти и удължаване на QT интервала.
Ибрутиниб	Ибрутиниб: AUC: ↑ 24 пъти C _{max} : ↑ 29 пъти	Не се препоръчва, тъй като може да увеличи токсичността, свързана с ибрутиниб.

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Кризотиниб	Кризотиниб: AUC: ↑ 3,2 пъти C _{max} : ↑ 1,4 пъти	Не се препоръчва поради риск от удължаване на QT интервала и сериозни чернодробни нежелани реакции. При съпътстващо приложение, трябва да се следи за удължаване на QT интервала.
Бортезомиб Бусулфан Доцетаксел Иматиниб Кабазитаксел	Бортезомиб: AUC: ↑ 1,4 пъти Иматиниб: AUC: ↑ 1,4 пъти C _{max} : ↑ 1,3 пъти Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на доцетаксела Потенциално ↑ на плазмените концентрации на бусулфана Кабазитаксел AUC: ↑ 1,3 пъти	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на всеки от лекарствените продукти.
Паклитаксел	Паклитаксел: При паклитаксел концентрат е установена липса на промяна на плазмените концентрации. Не са провеждани проучвания със свързани с албумин наночастици.	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на паклитаксела.
Винкристин, винбластин (винка алкалоиди)	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на винка алкалоидите.	Внимателно проследяване, тъй като може да причинят по-ранно начало и/или по-тежки по степен нежелани реакции.
Антипсихотици, анксиолитици и хипнотици		
Триазолам Алпразолам Перорален мидазолам	AUC: наблюдавано е ↑ C _{max} : наблюдавано е ↑	Противопоказано поради риск от потенциално удължена или подълбока седация и респираторна депресия (вж. точка 4.3).
Лурасидон	Лурасидон: AUC: ↑ 9 пъти C _{max} : ↑ 6 пъти	Противопоказано поради повишен риск от нежелани реакции (вж. точка 4.3).
Пимозид	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на пимозида.	Противопоказано поради риск от сериозни сърдечносъдови събития, включително и удължаване на QT интервала (вж. точка 4.3).
Сертиндол	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на сертиндола.	Противопоказано поради риск от удължаване на QT интервала (вж. точка 4.3).
Кветиапин	Кветиапин: AUC: ↑ 6,2 пъти C _{max} : ↑ 3,4 пъти	Противопоказано, тъй като може да повиши свързаната с кветиапина токсичност (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Халоперидол	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на халоперидола.	Не се препоръчва поради повишен риск от удължаване на QT интервала и екстрапирамидна симптоматика. Може да се наложи намаляване на дозата на халоперидола.
Ребоксетин	Ребоксетин: AUC: ↑ 1,5 пъти и на двата енантиомера	Не се препоръчва поради малкия терапевтичен индекс на ребоксетина.
Мидазолам i.v.	Мидазолам: AUC: ↑ 1,6 пъти	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на мидазолам i.v.
Буспирон	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на буспирона.	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на буспирона.
Арипипразол	Арипипразол AUC: ↑ 1,6 пъти C _{max} : ↑ 1,4 пъти	Внимателно проследяване. Дозата на арипипразол трябва да се намали приблизително на половина от предписваната доза.
Рисперидон	Потенциално ↑ на AUC на рисперидона:	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на рисперидона.
Антивирусни продукти		
Саквинавир (саквинавир/ритонавир 1000/100 mg два пъти дневно)	Саквинавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Кетоконазол AUC: ↑ 2,7 пъти C _{max} : ↑ 1,5 пъти (индуциране на CYP3A4 ензимите от ритонавир)	Противопоказан поради риск от удължаване на QT интервала (вж. точка 4.3).
Паритапревир/омбитасвир (ритонавир)	Паритапревир: AUC: ↑ 2,2 пъти C _{max} : ↑ 1,7 пъти Омбитасвир: AUC: ↑ 1,3 пъти C _{max} : ↔ Кетоконазол: AUC: ↑ 2,1 пъти C _{max} : ↑ 1,1 пъти t _{1/2} : ↑ 4 пъти	Противопоказани поради повишен риск от нежелани реакции (вижте точка 4.3).
Невирапин	Кетоконазол: AUC: ↓ 0,28 пъти C _{max} : ↓ 0,56 пъти Невирапин: плазмени нива: ↑ 1,15 – 1,28 пъти в сравнение с исторически контроли (индуциране на CYP3A ензимите)	Не се препоръчва

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Маравирук	Маравирук: AUC: ↑ 5 пъти C _{max} : ↑ 3,4 пъти	Внимателно проследяване. Дозата маравирук трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно.
Индинавир	Индинавир (600 mg три пъти дневно): AUC = 0,8 пъти C _{min} : ↑ 1,3 пъти (Спрямо индинавир 800 mg три пъти дневно, приложен самостоятелно)	Внимателно проследяване. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на индинавира до 600 mg на всеки 8 часа.
Ритонавир	Кетоконазол: AUC: ↑ 3,4 пъти C _{max} : ↑ 1,6 пъти (инхибиране на CYP3A ензимите)	Трябва да се обмисли намаляване на дозата на кетоконазола, ако се прилага едновременно с ритонавир в дозировка за прилагане като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. (Вж. също и „Ефекти на други лекарствени продукти върху метаболизма на Кетоконазол Esteve”).
Бета-блокери		
Надолол	Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на надолол	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на надолол.
Калциеви антагонисти		
Фелодипин Нисолдипин	AUC: наблюдавано е ↑ C _{max} : наблюдавано е ↑	Противопоказано поради повишен риск от едем и застойна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3).
Други дихидропиридинови Верапамил	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на посочените лекарства	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на дихидропиридиновите и верапамила.
Сърдечносъдови лекарства, разни		
Ранолазин	Ранолазин: AUC: ↑ 3,0 до 3,9 пъти	Противопоказано поради потенциал за сериозни сърдечносъдови събития, включително удължаване на QT интервала (вж. точка 4.3).
Босентан	Босентан: AUC: ↑ 2 пъти C _{max} : ↑ 2 пъти	Не се препоръчва поради потенциал за хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
Алискирен	Алискирен: AUC: ↑ 1,8 пъти	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на алискирена.
Диуретици		
Еплеренон	Еплеренон: AUC: ↑ 5,5 пъти	Противопоказан поради повишен риск от хиперкалиемия и хипотония (вж. точка 4.3).
Стомашно-чревни лекарства		

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Апрепитант	Апрепитант: AUC: ↑ 5 пъти	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на апрепитант.
Домперидон	Домперидон: AUC: ↑ 3,0 пъти C _{max} : ↑ 3,0 пъти	Не се препоръчва поради повишен риск от удължаване на QT.
Налоксегол	Налоксегол AUC ↑ 12,9 пъти C _{max} ↑ 9,6 пъти	Не се препоръчва
Имуносупресори		
Еверолимус Сиролимус (рапамицин)	Еверолимус: AUC: ↑ 15,3 пъти C _{max} : ↑ 4,1 пъти Сиролимус (рапамицин): AUC: ↑ 10,9 пъти C _{max} : ↑ 4,4 пъти	Противопоказано поради голямо повишаване на концентрациите на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.3).
Темсиролимус Такролимус Циклоспорин Будезонид Циклезонид	Темсиролимус: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Активен метаболит на циклезонид: AUC: ↑ 3,5 пъти Останалите лекарства Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на посочените лекарства	Не се препоръчва, освен при доказана нужда. Може да се наложи внимателно проследяване и адаптиране на дозата на посочените лекарствени продукти.
Дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на посочените лекарства	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на посочените лекарствени продукти.
Липидопонижаващи лекарства		
Ловастатин, симвастатин, аторвастатин*	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на посочените лекарства	Противопоказано поради повишен риск от токсичност за скелетната мускулатура, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.3).
Лекарства, повлияващи дишането		
Салметерол	Салметерол AUC: ↑ 15 пъти C _{max} : ↑ 1,4 пъти	Не се препоръчва поради повишен риск от удължаване на QT интервала.
Урологични лекарства		
Фезотеродин Толтеродин Солифенацин	Активен метаболит на фезотеродин: AUC: ↑ 2,3 пъти C _{max} : ↑ 2,0 пъти Солифенацин: AUC: ↑ 3,0 пъти Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на толтеродина	Не се препоръчва поради повишен риск от удължаване на QT интервала. Фесотеродин и солифенацин са противопоказани при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтична област	Очакван ефект върху лекарствените нива	Препоръки за едновременно прилагане
Фосфодиестеразни (PDE5) инхибитори		
Силденафил Тадалафил Варденафил	Тадалафил: AUC: ↑ 4 пъти C _{max} : ↑ 1,2 пъти Варденафил: AUC: ↑ 10 пъти C _{max} : ↑ 4 пъти Потенциално ↑ на плазмените концентрации на силденафила	Не се препоръчва поради повишен риск от нежелани реакции. Варденафил е противопоказан при мъже над 75 години (вж. точка 4.3).
Други		
Толваптан	Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на толваптана	Противопоказано поради повишаване на плазмените концентрации (вж. точка 4.3).
Мизоластин Халофантрин	Потенциално ↑ на плазмените концентрации на посочените лекарства	Противопоказано поради потенциал за сериозни сърдечносъдови събития, включително удължаване на QT интервала (вж. точка 4.3).
Колхицин	Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на колхицина	Не се препоръчва поради потенциал за повишаване на свързаната с колхицина токсичност. Противопоказан при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).
Цинакалцет	Цинакалцет AUC: ↑ 2 пъти C _{max} : ↑ 2 пъти	Внимателно проследяване. Може да се наложи адаптиране на дозата на цинакалцета.
Ебастин	Наблюдавано е ↑ на плазмените концентрации на ебастина	Не се препоръчва поради повишен риск от удължаване на QT интервала.

* Розувастатинът не е субстрат на CYP 3A4. Кетоконазол не води до никакви промени във фармакокинетиката на розувастатин, поради което не е вероятно едновременното прилагане на кетоконазол и розувастатин да повиши риска от токсичност на розувастатин. Другите статини, които не са субстрати на CYP3A4 (правастатин и флувастатин) може да се прилагат едновременно с кетоконазол.

Други взаимодействия

В изключително редки случаи се съобщава за дисулфирамоподобни реакции при едновременно прилагане на кетоконазол с алкохол, като те се характеризират със зачервяване на лицето, обрив, периферни отоци, гадене и главоболие. Всички симптоми са отзвучали спонтанно в рамките на няколко часа.

Едновременното прилагане на кетоконазол и пасиреотид не се препоръчва, тъй като комбинацията може да доведе до удължаване на QT интервала при пациенти с установени ритъмни нарушения на сърцето.

Няма доказателства, които да насочват към взаимодействия между кетоконазол и други инхибитори на стероидогенезата (т.е. метирапон).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на кетоконазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Предклиничните данни показват, че кетоконазол преминава през плацентата и е тератогенен. Кетоконазол е противопоказан по време на бременност и не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3).

Кърмене

Кетоконазол се екскретира в кърмата, поради което жени, които провеждат лечение не трябва да кърмят по време на лечението си с Кетоконазол Esteve (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проучвания при животни показват наличие на ефекти върху репродуктивните параметри при женските и при мъжките животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кетоконазол повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени относно потенциална замаяност и сънливост (вж. точка 4.8) и трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини при поява на някои от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции са надбъбречна недостатъчност, гадене, повръщане, коремна болка, диария, сърбеж, обрив и повишаване на чернодробните ензими.

Най-сериозната нежелана реакция е хепатотоксичност, предимно проявяваща се като остра хепатоцелуларна токсичност, но може да доведе до холестатично увреждане или токсичност от смесен тип. ASAT, ALAT, гама GT, билирубина и алкалната фосфатаза трябва да се проследяват на чести интервали по време на лечението (вж. точка 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на кетоконазол е оценена на базата на публикувани литературни данни и употребата на кетоконазол като антимикотично лечение.

Нежеланите реакции, изброени в таблица 2 по-долу, се класифицират по системо-органи класове. Групирането по честота е определено, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции и изразените отклонения от нормата в лабораторните показатели, съобщени в литературата при възрастни и юноши

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Алергични състояния, включително анафилактичен шок, анафилactoидна реакция и анафилактична реакция и ангиоедем
Нарушения на ендокринната система	Чести	Надбъбречна недостатъчност
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Непоносимост към алкохол, анорексия, повишен апетит
Психични нарушения	С неизвестна честота	Безсъние, нервност
Нарушения на нервната система	Нечести С неизвестна честота	Главоболие, замаяност, сънливост Повишено вътречерепно налягане (папиларен едем, издуване на фонтанелата), парестезия
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Фотофобия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Епистаксис
Стомашино-чревни нарушения	Чести С неизвестна честота	Гадене, коремна болка, повръщане, диария Диспепсия, флатуленция, промяна в цвета на езика, сухота в устата, дисгеузия
Хепатобилиарни нарушения	Много чести Редки	Отклонения в чернодробните функционални показатели Сериозна хепатотоксичност, включително жълтеница, хепатит, чернодробна некроза, чернодробна цироза, чернодробна недостатъчност, включваща случаи, които налагат трансплантация или завършват със смърт.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Нечести С неизвестна честота	Сърбеж, обрив Уртикария, алоpecia Фоточувствителност, еритема мултиформе, дерматит, еритема, ксеродерма

<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	С неизвестна честота	Миалгия, артралгия
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	С неизвестна честота	Менструално нарушение, азооспермия, еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Нечести Много редки С неизвестна честота	Астения Фебрилитет Периферен оток, общо неразположение, горещи вълни
<i>Изследвания</i>	Много чести Нечести С неизвестна честота	Увеличение на чернодробните ензими Намален брой на тромбоцитите Преходно намаление на концентрациите на тестостерона

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатотоксичност

Сериозната чернодробна токсичност, причинена от кетоконазол, е рядка (1/15000). Основно се наблюдава остро хепатоцелуларно увреждане, но има и холестатично увреждане, или смесен тип токсичност. За фатални случаи се съобщава особено в ситуации, при които лечението е било продължено въпреки повишаването на чернодробните ензими. Повишаването на чернодробните ензими ($\leq 5N$ и $> 5N$) се наблюдава при съответно $\sim 13,5\%$ и $\sim 2,5\%$ от пациентите, като настъпва предимно през първите 6 месеца от лечението. Нивата на чернодробните ензими възстановяват нормалните си стойности за 2-12 седмици след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с кетоконазол. Хепатотоксичността не изглежда да е дозозависима. Преди да се обмисли лечение с кетоконазол, трябва да се вземат предвид всички потенциално свързани с хепатотоксичността фактори и отклоненията в нивата на чернодробните ензими, установени преди започване на лечението с кетоконазол. Кетоконазол не трябва да се прилага, когато чернодробните ензими са повече от 2 пъти над горната граница на нормата или във връзка с други хепатотоксични лекарствени продукти. Проследяването на чернодробните ензими трябва да се извършва веднъж седмично през първия месец от лечението и след това ежесмесно в продължение на 6 месеца. В случай, че се забележи повишаване на чернодробните ензими до стойности по-малки от 3 пъти горната граница на нормата, трябва да се провежда строго проследяване на чернодробна функция и дневната доза трябва да се намали с минимум 200 mg. В случай на повишаване на чернодробните ензими на нива над 3 пъти горната граница на нормата, кетоконазол трябва веднага да се спре и приложението му не трябва да се възобновява поради риск от сериозна чернодробна токсичност.

Надбъбречна недостатъчност

Надбъбречна недостатъчност може да настъпи при пациенти на кетоконазол без заместване на кортикостероидите (схема само за блокиране) или ако глюкокортикоидната заместителната терапия е недостатъчна (при пациентите, лекувани със схеми за блокиране и заместване). Пациентите трябва да бъдат проследявани и инструктирани относно признаците и симптомите, свързани с хипокортизолизъм (напр. слабост, умора, анорексия, гадене, повръщане, хипотония, хиперкалиемия, хипонатриемия или хипогликемия). Надбъбречната недостатъчност може да се открие чрез периодични клинични оценки и проследяване на плазмените/серумните или слюнчените нива на кортизола. В случай на надбъбречна недостатъчност лечението с Кетоконазол Esteve трябва временно да се спре или дозата да се намали и при необходимост трябва да се добави кортикостероидна заместителна терапия.

Педиатрична популация

Честотата на хепатотоксичност може да е по-висока при юношите, отколкото при възрастни. Според данни от литературата, от 24 педиатрични пациенти, лекувани с кетоконазол, двама са развили тежка хепатотоксичност. Момиче на 14-годишна възраст, което е лекувано за болест на Cushing с кетоконазол 200 mg два пъти дневно, едни месец по-късно развива прояви на жълтеница, треска, анорексия, гадене и повръщане. Кетоконазолът е спрян, но състоянието ѝ бързо се влошава и тя умира. Момиче на 17-годишна възраст е лекувано с кетоконазол 1 200 mg дневно за надбъбречен карцином с чернодробни метастази и получава отклонения във функционалните чернодробни показатели на 22-я ден. След спирането на кетоконазол, нивата на чернодробните ензими възстановяват нормалните си стойности за 3 седмици (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозиран нежелани реакции

Съобщаването на подозиран нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е известен антидот на кетоконазол. Максималната използвана доза за лечение на синдром на Cushing е 1 600 mg/ден.

В случай на неволно предозиране, лечението се състои в поддържащи мерки. До един час след поглъщане може да се направи стомашна промивка. Може да се даде активен въглен, ако се сметне, че е подходящо.

В случай на признаци, които предполагат надбъбречна недостатъчност, в допълнение към общите мерки за елиминиране на лекарствения продукт и намаляване на абсорбцията му, трябва веднага да се приложи и доза от 100 mg хидрокортизон, заедно с инфузии на физиологичен разтвор и разтвор на глюкоза. Необходимо е много внимателно наблюдение: в продължение на няколко дни трябва да се следят кръвното налягане и електролитният баланс.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: КОРТИКОСТЕРОИДИ ЗА СИСТЕМНА УПОТРЕБА, Антикортикостероиди, АТС код: N02CA03

Механизъм на действие

Кетоконазолът е инхибитор на стероидогенезата. Кетоконазолът е имидазолово производно, което е мощен инхибитор на синтеза на кортизол в резултат от способността му да инхибира няколко ензима от фамилията цитохром P450 в надбъбречните жлези. Кетоконазолът инхибира предимно активността на 17 α -хидроксилатаза, но също така инхибира и етапите на 11-хидроксилирането, а при високи дози - и ензимите, които отцепват страничните вериги на холестерола. Ето защо, кетоконазолът е инхибитор на синтеза на кортизол и алдостерон. Кетоконазолът е и мощен инхибитор на синтеза на андрогени, като инхибира C17-20 лиазната активност в надбъбречните жлези и в клетките на Leydig. Освен адреноблокериен ефект, кетоконазолът може да има и преки ефекти върху кортикотропните туморни клетки при пациенти с болестта на Cushing.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на кетоконазола при лечение на синдром на Cushing по всички причини са описани чрез няколко публикувани ретроспективни проучвания, преглед на данни на пациенти и съобщения за индивидуални случаи. За оценка на ефикасността на лечението е използван контрола на нивата на кортизола в серума/плазмата или в урината, наред с оценките на клиничните симптоми на синдрома на Cushing. С кетоконазол са лекувани над 800 пациенти при различни продължителности на лечението и схеми на лечение. Около 200 пациенти са лекувани в продължение на повече от 6 месеца, а някои от тях са били лекувани по няколко години.

Нивата на свободния кортизол в урината (Urinary free cortisol, UFC) са възстановили нормалните си стойности при около 50% от лекуваните с кетоконазол пациенти. Честотата на отговор варира между 43% и 80% в зависимост от проучванията и критериите за дефиниране на отговор. Около 75% от пациентите са постигнали намаляване с повече от 50% на нивата на UFC при прием на кетоконазол в сравнение с нивата преди започване на лечението

Комбинирана терапия

Кетоконазолът е използван както като монотерапия, така и в комбинация с други лекарствени продукти, предимно метирапон, при пациенти с по-тежко заболяване или при такива, които не са отговорили пълно на терапията с едно активно вещество, или при тези, при които се е наложило намаляване на дозата на поне един от лекарствените продукти с цел подобряване на поносимостта. Кетоконазолът е използван и с други терапии, включително оперативна интервенция или облъчване на хипофизата. Като цяло е установено, че кетоконазолът е ефективен лекарствен продукт за нормализиране на нивата на кортизола при синдром на Cushing, по всички причини и, ако се понася, лечението може да се поддържа дълго време.

Феномен на изплъзване

При около 10 до 15 % от лекуваните с кетоконазол пациенти се наблюдава „феномен на изплъзване“ и това засилва необходимостта от дългосрочно клинично и биохимично проследяване на такива пациенти. При поява на този феномен може да се наложи допълнително повишаване на дозата с цел поддържане на кортизоловите нива в границите на нормата.

Употреба при болестта на Cushing

В литературата има данни за 535 пациенти с болестта на Cushing, лекувани с кетоконазол и 13 съобщения за индивидуални случаи. При ретроспективно проучване, проведено в няколко центъра във Франция, 200 пациенти с болестта на Cushing са били проследявани в периода между 1995 г. и 2012 г. При последното посещение 78 от пациентите (49,3%) са постигнали контрол, 37 пациенти (23,4%) са с частичен контрол и минимум 50% намаляване на UFC (без постигане на нормалните стойности), а 43 пациенти (27,2%) са с непроменени нива на UFC. При последното посещение за проследяване подобрение на клиничните признаци е наблюдавано при 74/134 пациенти (55,2%), хипертония при 36/90 пациенти (40%), хипокалиемия при 10/26 пациенти (38,4%) и захарен диабет при 23/39 пациенти (59%).

Употреба при ектопичен адренокортикотропен хормонален (АСТН) синдром

Прегледани са данни от 91 пациенти с ектопичен АСТН синдром, лекувани с кетоконазол, заедно с 18 съобщения за индивидуални случаи. В едно канадско проучване от 12-те оценени пациенти (от общо 15), при 10 е установено намаляване на нивата на свободния кортизол в урината, но само при петима е имало пълно излекуване при лечение с кетоконазол с дози от 400 до 1 200 mg/ден. Клинично подобрене по отношение на хипокалиемията, метаболитната алкалоза, захарния диабет и хипертонията е настъпило дори в отсъствие на пълен хормонален отговор.

Употреба при АСТН-независим синдром на Cushing

В литературата има данни за 17 пациенти с надбъбречни тумори и 2 пациенти с първична нодуларна кортикална надбъбречна хиперплазия (nodular adrenocortical hyperplasia, NAH), лекувани с кетоконазол, както и 17 съобщения за индивидуални случаи на доброкачествени или злокачествени тумори или NAH и 2 случая на синдрома на McCune Albright при деца. Подобряване на клиничните симптоми след започване на лечението е наблюдавано при повечето от пациентите. При пациенти с адренокортикален карцином обаче, подобренето по отношение на хиперкортизолизма при прием на кетоконазол в някои случаи е било ограничено.

Педиатрична популация

В литературата има данни за 24 педиатрични пациенти с ендегенен синдром на Cushing, лекуван с кетоконазол, от които 16 са на възраст над 12 години и 8 са на възраст под 12 години. Лечението с кетоконазол при педиатрични пациенти в повечето случаи позволява постигане на нормални нива на свободния кортизол в урината и клинично подобрене, включително възстановяване на темповете на растеж и гонадните функции, нормализиране на кръвното налягане, на характерните за синдрома на Cushing физически черти и загуба на тегло. Дозите, използвани при юноши над 12-годишна възраст, са подобна на тези за възрастни пациенти с ендегенен синдром на Cushing.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кетоконазолът като активно вещество е слаба база, и поради това за разтварянето и абсорбцията му е необходима кисела среда. Средните пикови плазмени концентрации приблизително 3,5 µg/ml се постигат в рамките на 1 до 2 часа след перорално прилагане на единична доза от 200 mg, приета по време на хранене.

C_{max} и AUC се повишават повече от пропорционално на дозата. При стационарно състояние са съобщени средните пикови концентрации от 1,7 µg/ml до 15,6 µg/ml при обща дневна доза от 200 mg до 1 200 mg.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини *in vitro* е около 99%, предимно с албуминовата фракция. Кетоконазолът се разпределя в голяма степен в тъканите, обаче само една пренебрежимо малка част достига до ликвора.

Биотрансформация

Кетоконазолът се метаболизира екстензивно до много на брой неактивни метаболити. Проучванията *in vitro* показват, че CYP3A4 е основният ензим, който участва в метаболизма на кетоконазол. Основните установени метаболитни пътища са окисление и разграждане на имидазоловия и пиперазиновия пръстен, окислително О-деалкилиране и ароматно хидроксилиране. Кетоконазолът е мощен инхибитор на CYP3A4 и P-gp. Не е доказано кетоконазол да индуцира собствения си метаболизъм.

Елиминиране

Плазменото елиминиране е двуфазно с полуживот 2 часа през първите 10 часа, а след това - 8 часа. Полуживотът на кетоконазол нараства с увеличаване на дозата и продължителността на лечението. При дози > 400 mg/ден се съобщава за полуживот от 3 до 10 часа. Около 13% от дозата се екскретира с урината, от които 2% до 4% е непроменен лекарствен продукт. Основният път на екскреция е чрез жлъчката в стомашно-чревния тракт.

Специални популации

Педиатрична популация

Според ограничени данни, фармакокинетичните параметри (AUC, C_{max} и полуживотът) на кетоконазол за дози от 5 до 10 mg/kg/ден, съответстващи приблизително на дневни дози от 200-800 mg, са сходни при педиатричната и при възрастната популация.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на кетоконазол не се различава съществено при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави доброволци.

Пациенти в старческа възраст

Официално не е правена оценка на ефекта на възрастта върху фармакокинетиката на кетоконазол. Липсват данни, които да предполагат необходимост от конкретно адаптиране на дозата при тази популация.

Данните от *in vitro* показват, че кетоконазол е мощен инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 и OCT2 и в по-малка степен на OAT1 и BSEP. Инхибирането на тези различни транспортери при клинично релевантни концентрации на кетоконазол не може да бъде изключено

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичният профил на кетоконазол е установен при дългосрочни проучвания при плъхове и кучета.

Трошливост на костите и фрактури на краката се съобщават при плъхове, но не са наблюдавани при други видове.

В съответствие с фармакологичното действие на кетоконазол се наблюдават ефекти върху надбъбречните и половите жлези при плъхове и при кучета.

Повишени чернодробни ензими и хистологични промени в черния дроб, представляващи дозозависимо кумулиране на липофуксин в хепатоцитите, се съобщава при плъхове и кучета след многократно прилагане на кетоконазол.

Електрофизиологичните проучвания показват, че кетоконазолът инхибира бързо активиращата се компонента на забавения сърдечен прав калиев ток, удължава продължителността на акционния потенциал и може да удължи QT интервала. При кучета обаче не са регистрирани модификации на ЕКГ при дневни дози до 40 mg/kg, прилагани в продължение на 12 месеца.

Кетоконазолът не е генотоксичен *in vitro* и *in vivo*. Генотоксичният потенциал обаче не е определен по подходящ начин за предложената схема на прилагане при лечение на ендогенен синдром на Cushing. Кетоконазол не е канцерогенен.

При проучвания за репродуктивна токсичност кетоконазол нарушава фертилитета при мъжките и при женските животни. Дози от 25 mg/kg и по-високи при мъжки плъхове и кучета водят до отклонения в характеристиките на спермата и намален фертилитет при плъховете. Кетоконазолът при дози до 40 mg/kg няма ефект върху фертилитета при женски плъхове, докато в дози от 75 mg/kg и по-високи намаляват честота на бременност и броя на имплантационните места. Дози от 80 и 160 mg/kg инхибират овулацията при незрели плъхове. Има доказателства, че при дози от 40 mg/kg/ден кетоконазолът е ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци. Наблюдаваните тератогенни ефекти са предимно скелетни аномалии, включително цепнато небце, брахидактилия, ектродактилия

и синдактилия. Третиране на млади плъхове в продължение на 30 дни, като се започва от възраст 21 дни, забавя настъпването на пубертета. Не може да се изключат ефекти върху репродукцията при хора.

Проучванията при бременни плъхове и морски свинчета с ³H-кетоназол показват, че кетоназолът преминава през плацентата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Лактоза монохидрат
Повидон
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/алуминий по 10 таблетки
Опаковки, съдържащи 60 таблетки (6 блистера по 10 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/965/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември, 2014 г.

Дата на последно подновяване: 31 юли 2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарства <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): Мултинационален обсервационен регистър за събиране на клинична информация относно пациенти със синдром на Cushing, с експозиция на кетоконазол (за предпочитане при използване на съществуващия Европейски регистър за синдрома на Cushing (ERCUSYN), когато е приложимо), с цел оценяване на моделите на лекарствена употреба и за документиране на безопасността (напр. хепатотоксичност, удължаване на QT интервала) и ефективността на кетоконазол.	Ежегодно подаване

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетоконазол Esteve 200 mg таблетки
кетоконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg кетоконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/965/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Кетоконазол Esteve

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетоконазол Esteve 200 mg таблетки
кетоконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Кетоконазол Esteve 200 mg таблетки кетоконазол (ketoconazole)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Кетоконазол Esteve и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Кетоконазол Esteve
3. Как да приемате Кетоконазол Esteve
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Кетоконазол Esteve
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Кетоконазол Esteve и за какво се използва

Кетоконазол Esteve е лекарство, което съдържа активното вещество кетоконазол с антикортикостероидно действие. Използва се за лечение на ендогенен синдром на Кушинг (когато организмът произвежда излишък от кортизол) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст.

Синдромът на Кушинг се причинява от свръхпродукция на хормон, наречен кортизол, който се произвежда от надбъбречните жлези. Кетоконазол Esteve има способността да блокира активността на ензимите, които отговарят за синтеза на кортизол и следователно може да намали свръхпродукцията на кортизол във Вашия организъм и да подобри симптомите на синдрома на Кушинг.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Кетоконазол Esteve

Не приемайте Кетоконазол Esteve

- ако сте алергични към кетоконазол и/или към някое имидазолово противогъбично лекарство, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате проблеми с черния дроб
- ако сте бременна
- ако кърмите
- ако сте имали неравномерен сърдечен ритъм
- ако приемате някое от следните лекарства:

- някои лекарства за намаляване на холестерола в кръвта: симвастатин, аторвастатин, ловастатин
- някои лекарства за сърце: еплеренон, дронедазон, дизопирамид, фелодипин, нисолдипин, ранолозин
- някои лекарства за лечение на малария: хинидин, халофантрин
- определени лекарства, използвани при тежки психични разстройства и тежка депресия: пимозид, сертиндол, луразидон, кветиапин
- някои лекарства за лечението на алергии: мизоластин
- дабигатран – лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци
- някои лекарства за подпомагане на съня и за облекчаване на тревожност: триазолам, алпразолам, мидазолам (приеман през устата)
- някои лекарства за лечение на мигренозни пристъпи: дихидроерготамин, ергометрин (ергоновин), ерготамин и метилергометрин (метилергоновин)
- някои лекарства, използвани при рак: иринотекан, еверолимус
- сиролимус: използва се за да предотврати отхвърлянето на трансплантиран бъбрек
- толваптан, използван за специфична болест, която се нарича „синдром на несъответна секреция на антидиуретичен хормон”
- варденафил при мъже над 75 години - лекарство за лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже
- някои лекарства, използвани при ХИВ: саквинавир/ритонавир, саквинавир
- някои лекарства за лечение на продължителен (хроничен) хепатит С (инфекционно заболяване, което засяга черния дроб, причинено от вируса на хепатит С): паритапревир/омбитасвир (ритонавир)
- метадон: лекарство за лечение на наркотична зависимост
- При пациенти с бъбречно увреждане:
 - колхицин: лекарство за лечение на подагра
 - фезотеродин и солифенацин: лекарства за лечение на симптомите на свръхактивен пикочен мехур
 - телитромицин и кларитромицин: лекарства за лечение на инфекции

Не приемайте Кетоконазол Esteve, ако което и да е от горепосочените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Кетоконазол Esteve.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Кетоконазол Esteve.

Чернодробно заболяване

Говорете с Вашия лекар, ако в миналото сте имали чернодробно заболяване. Трябва да знаете, че Вашите чернодробни ензими ще се проследяват редовно преди започване на лечението, веднъж седмично през първия месец след започване на лечението с Кетоконазол Esteve, а след това всеки месец в продължение на 6 месеца поради риск от сериозна чернодробна токсичност. Те ще бъдат проверени отново и след това, в случай че Вашият лекар повиши дневната Ви доза кетоконазол. **Трябва да спрете лечението си и незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако се почувствате зле или получите симптоми като липса на апетит, гадене, повръщане, умора, жълтеница, коремна болка или тъмна урина.**

Специални схеми на прилагане

Ако приемате едновременно глюкокортикоидна заместителна терапия заедно с лечението с Кетоконазол Esteve, Вашият лекар трябва да Ви информира как да промените дозата на Вашата глюкокортикоидна заместителна терапия, ако сте подложени на стрес или ще се оперирате или имате инфекция. Наред с това, Вие трябва да получите спешна карта и да разполагате с глюкокортикоиден комплект за спешни ситуации.

Надбъбречна функция

Вашата надбъбречна функция ще се проследява редовно, тъй като това е включено в стандартните грижи при проследяване на лечението за синдрома на Кушинг и защото по време на лечението може да настъпи надбъбречна недостатъчност. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако имате симптоми като слабост, умора, липса на апетит, гадене, повръщане, или ниско кръвно налягане.

Сърдечно заболяване

Кетоконазол Esteve може да промени Вашата сърдечна дейност – това може да е сериозно.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако почувствате сърцебиене или неритмичен пулс по време на лечението.

Съпътстващи възпалителни/автоимунни заболявания

Ако страдате от автоимунно нарушение, информирайте Вашия лекар; ще бъдете под внимателно наблюдение.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за прилагане при деца на възраст под 12 години, тъй като липсват данни при тези пациенти.

Други лекарствени продукти и Кетоконазол Esteve

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. **Съществуват някои лекарства, които не трябва да се приемат заедно с Кетоконазол Esteve (вижте точка 2).** Ако приемате Кетоконазол Esteve заедно с други лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт за допълнителна информация.

Лекарствата, които могат да взаимодействат с Кетоконазол Esteve, включват:

- пазиреотид – друго лекарство, използвано за лечение на подвид на синдрома на Кушинг, тъй като това може да доведе до тежки нежелани реакции при пациенти, страдащи от сърдечни нарушения
- лекарства приемани през устата, които предотвратяват кръвосъсирването: ривароксабан, апиксабан, едоксабан, цилостазол, варфарин и други кумариноподобни лекарства
- лекарства за ХИВ, като например маравирик, индинавир, невирапин, ритонавир
- определени лекарства, които се използват при рак, като винка алкалоиди, бусульфат, доцетаксел, ерлотиниб, иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, лапатиниб, нилотиниб, бортезомиб, паклитаксел, винкристин, винбластин, кабозантиниб, дабрафениб, кабазитаксел, кризотиниб и ибрутиниб
- някои лекарства, използвани за лечение на инфекции: рифабутин, телитромицин, рифампицин, изониазид, кларитромицин, изавуконазол
- някои антидиабетни средства: репаглинид, саксаглиптин, толбутамид
- някои лекарства за лечението на психични нарушения: буспирон, арипипразол, халоперидол, ребоксетин, рисперидон
- някои лекарства за сърце – верапамил, дигоксин, надолол, алискирен
- някои антиконвулсанти: карбамазепин, фенитоин
- някои глюкокортикостероиди, като например будезонид, флутиказон, дексаметазон, метилпреднизолон, циклезонид
- някои мощни болкоуспокояващи (наркотични) – като например алфентанил, фентанил, бупренорфин (инжекции и под езика), оксикодон
- някои лекарства, използвани при гадене и повръщане: домперидон, апрепитант
- налоксегол (лекарство за лечение на запек, по-конкретно такъв, причинен от силни обезболяващи)
- солифенацин, фезотеродин при пациенти с бъбречно увреждане
- други: силденафил, толтеродин, митотан, празиквантел, елетриптан, салметерол, босентан, мидазолам (като инжекция), тадалафил, варденафил, темсилолимус, циналкацет, такролимус, ебастин, циклоспорин, колхицин

Не трябва да приемате антиацидни средства (например алуминиев хидроксид) или други лекарства за киселини в стомаха в продължение на минимум 2 часа след прием на Кетоконазол Esteve (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки”).

Ketoconazole Esteve с алкохол

Не трябва да консумирате алкохол по време на лечението с кетоконазол.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не приемайте този лекарствен продукт по време на бременност. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Кетоконазол Esteve не трябва да се използва в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Съобщава се за замаяност или сънливост по време на лечението с Кетоконазол Esteve. Не шофирайте и не използвайте машини, ако получите такива симптоми.

Кетоконазол Esteve съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемате този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Кетоконазол Esteve

Започването и проследяването на лечението трябва да става под надзора на специалист по ендокринология.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди да започнете лечението и редовно по време на лечението, за да открие всяко възможно отклонение, а също и за да измерва нивата на кортизола. Дозата ще бъде променена съобразно Вашето състояние с цел да се възстановят нормалните нива на кортизола.

Препоръчителната начална доза е обикновено 600 mg на ден, приета през устата (3 таблетки дневно, разделени на 3 отделни приема). За възстановяване на Вашите нормални нива на кортизола може да е необходима дневна доза от 400 mg на ден (2 таблетки) до 1 200 mg на ден (6 таблетки), приети перорално, разделени на 2 до 3 приема.

Ако сте приели повече от необходимата доза Кетоконазол Esteve

Ако сте приели повече от предписаната Ви доза Кетоконазол Esteve трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Кетоконазол Esteve

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте забравили да вземете една доза, вземете я веднага щом си спомните. След това продължете да приемате лекарството в обичайните часове, както Ви е предписано. Не променяйте сами предписаната Ви доза.

Ако сте спрели приема на Кетоконазол Esteve

Ако сте спрели лечението си с Кетоконазол Esteve, нивата на кортизола може да се повишат и симптомите Ви да се появят отново. Поради това, не спирайте приема на Кетоконазол Esteve, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да спрете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни. В редки случаи може да се развият проблеми с черния дроб (може да засегнат до 1 на 1 000 души).

Спрете приема на Кетоконазол Esteve и уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите някои от следните:

- продължително тежко главоболие или замъглено зрение
- тежка липса на апетит (анорексия)
- загуба на телесно тегло
- гадене или повръщане
- необичайна умора или висока температура
- стомашни болки
- мускулна слабост
- пожълтяване на кожата или бялото на очите
- необичайно тъмна урина или светли изпражнения

Надбъбречната недостатъчност е честа и може да е сериозна нежелана реакция. Кетоконазол Esteve може да причини преходно намаляване на количеството на хормоните, произвеждани от Вашите надбъбречни жлези (кортизол) под нормалните им граници, но Вашият лекар ще ги коригира като използва подходящи хормонални лекарства или като промени дозата на Кетоконазол Esteve. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако имате симптоми като слабост, умора, липса на апетит, гадене, повръщане, ниско кръвно налягане.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- | | |
|-----------------|---------------------------------|
| • Гадене | • Диария |
| • Коремна болка | • Кожни реакции (сърбеж, обрив) |
| • Повръщане | |

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- | | |
|---|-----------------------------|
| • Алергични реакции, които в редки случаи могат да бъдат сериозни | • Сънливост |
| • Промени в лабораторни показатели | • Кожни реакции (уртикария) |
| • Намален брой на тромбоцитите | • Косопад |
| • Главоболие | • Умора |
| • Замаяност | |

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Висока температура (треска)

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| • Безсъние | • Кървотечение от носа |
| • Нервност | • Диспепсия (нарушено храносмилане) |
| • Непоносимост към алкохол | • Образуване на газове |
| • Липса на апетит или повишен апетит | • Промяна в цвета на езика |
| • Главоболие | • Сухота в устата |
| • Усещане на изтръпване или боцкане | • Извращение на вкуса |
| • Непоносимост към светлина | • Кожа: зачервяване, сухота, сърбеж |

- Фоточувствителност (повишаване на реакцията към светлина: зачервяване, сърбящ обрив)
- Миалгия (мускулни болки)
- Артралгия (болки в ставите)
- Менструални нарушения
- Азооспермия (липса на сперматозоиди)
- Еректилна дисфункция
- Гинекомастия (нарастване на тъканта на гърдите при мъже)
- Периферен оток (отичане на крайниците)
- Общо неразположение
- Горещи вълни
- Преходно намаляване на тестостерона – мъжки хормон (андроген), който се произвежда в организма и се образува предимно в тестисите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Кетоконазол Esteve

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Кетоконазол Esteve

- Активното вещество е кетоконазол. Всяка таблетка съдържа 200 милиграма кетоконазол.
- Другите съставки са: царевично нишесте, лактоза монохидрат (вижте точка 2), повидон, микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат

Как изглежда Кетоконазол Esteve и какво съдържа опаковката

Кетоконазол Esteve се предлага в опаковки, съдържащи 60 таблетки.

Таблетката е почти бяла до бледо кремава, кръгла, 10 mm в диаметър, двойно изпъкнала.

Притежател на разрешението за употреба

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Испания
+ 34 93 446 60 00

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.