

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ketoconazole Esteve 200 mg δισκία

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg κετοконаζόλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 19 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Υπόλευκο προς υποκίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, διαμέτρου 10 mm.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ketoconazole Esteve ενδείκνυται για τη θεραπεία του ενδογενούς συνδρόμου Cushing σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από έμπειρους γιατρούς στην ενδοκρινολογία ή την εσωτερική παθολογία που διαθέτουν τα κατάλληλα μέσα για την παρακολούθηση των βιοχημικών αποκρίσεων, καθώς η δόση πρέπει να προσαρμόζεται προκειμένου να καλύπτονται οι θεραπευτικές ανάγκες του ασθενούς, βάσει της επαναφοράς των τιμών κορτιζόλης σε φυσιολογικά επίπεδα.

Δοσολογία

Έναρξη

Η συνιστώμενη δοσολογία κατά την έναρξη της θεραπείας σε ενήλικες και εφήβους είναι 400-600 mg/ημέρα μοιρασμένα σε δύο ή τρεις δόσεις που λαμβάνονται από το στόμα. Αυτή η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί ταχέως σε 800- 1.200 mg/ημέρα μοιρασμένα σε δύο ή τρεις δόσεις.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να ελέγχεται η ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου κάθε λίγες ημέρες/εβδομάδες.

Προσαρμογή της δοσολογίας

Η ημερήσια δόση της κετοκοναζόλης θα πρέπει να προσαρμόζεται περιοδικά σε ατομική βάση, με σκοπό την επαναφορά των τιμών της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων και/ή της κορτιζόλης στο πλάσμα σε φυσιολογικά επίπεδα.

- Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης κατά 200 mg/ημέρα κάθε 7 έως 28 ημέρες, εάν τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων και/ή της κορτιζόλης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα φυσιολογικά όρια, υπό την προϋπόθεση ότι η δόση γίνεται ανεκτή από τον ασθενή.
- Για την αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων κορτιζόλης, μπορεί να απαιτηθεί δόση συντήρησης από 400 mg/ημέρα έως κατά μέγιστο 1.200 mg/ημέρα, λαμβανόμενη από το στόμα και μοιρασμένη σε 2 με 3 επιμέρους δόσεις. Στις περισσότερες δημοσιεύσεις, η δόση συντήρησης κυμαινόταν από 600 mg/ημέρα έως 800 mg/ημέρα.
- Όταν καθοριστεί η αποτελεσματική δόση της κετοκοναζόλης, η παρακολούθηση των επιπέδων της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων και/ή της κορτιζόλης πλάσματος μπορεί να πραγματοποιείται κάθε 3 με 6 μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).
- Στην περίπτωση επινεφριδιακής ανεπάρκειας και ανάλογα με τη βαρύτητα του περιστατικού, η δόση της κετοκοναζόλης θα πρέπει να μειώνεται κατά τουλάχιστον 200 mg/ημέρα ή η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και/ή θα πρέπει να προστίθεται θεραπεία με κορτικοστεροειδή μέχρι την υποχώρηση του συμβάντος. Κατόπιν, η κετοκοναζόλη μπορεί να επαναχορηγείται σε χαμηλότερη δόση (βλ. παράγραφο 4.4).
- Η θεραπεία με κετοκοναζόλη μπορεί να διακόπτεται απότομα χωρίς να είναι απαραίτητη η σταδιακή μείωση της δόσης, όπου είναι επιθυμητή η αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής (π.χ. χειρουργική επέμβαση).

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι υποχρεωτικό:

- να μετρώνται τα ηπατικά ένζυμα (ASAT, ALAT, γGT και αλκαλική φωσφατάση) και η χολερυθρίνη·
- να ενημερώνονται οι ασθενείς για τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης διακοπής της θεραπείας και άμεσης επικοινωνίας με τον γιατρό τους εάν αισθανθούν αδιαθεσία ή εάν παρουσιάσουν συμπτώματα όπως ανορεξία, ναυτία, εμετός, κόπωση, ίκτερος, κοιλιακό άλγος ή σκουρόχρωμα ούρα. Εάν συμβούν τα παραπάνω, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να διενεργούνται εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας.

Λόγω της γνωστής ηπατοτοξικότητας της κετοκοναζόλης, δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία σε ασθενείς με επίπεδα ηπατικών ενζύμων πάνω από 2 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- θα πρέπει να διενεργείται στενή κλινική παρακολούθηση·
- θα πρέπει να μετρώνται τα ηπατικά ένζυμα (ASAT, ALAT, γGT και αλκαλική φωσφατάση) και η χολερυθρίνη σε τακτά διαστήματα:
 - ο κάθε εβδομάδα για έναν μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας·
 - ο κατόπιν, κάθε μήνα για 6 μήνες·
 - ο κάθε εβδομάδα για έναν μήνα κάθε φορά που αυξάνεται η δόση.

Σε περίπτωση που η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι μικρότερη από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, θα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα η ηπατική λειτουργία και η ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά τουλάχιστον 200 mg.

Σε περίπτωση που η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι ίση ή μεγαλύτερη από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η κετοκοναζόλη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και δεν θα πρέπει να

επαναχορηγείται λόγω του κινδύνου σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Η κετοконаζόλη θα πρέπει να διακόπτεται χωρίς καμία καθυστέρηση εάν αναπτυχθούν κλινικά συμπτώματα ηπατίτιδας.

Σε περίπτωση μακροχρόνιας θεραπείας (διάρκειας άνω των 6 μηνών):

Παρότι ηπατοτοξικότητα παρατηρείται συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας και εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας, η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να γίνεται βάσει ιατρικών κριτηρίων. Ως προληπτικό μέτρο, εάν αυξηθεί η δόση μετά τους πρώτους έξι μήνες θεραπείας, η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε εβδομαδιαία βάση επί έναν μήνα.

Δοσολογικά σχήματα για θεραπεία συντήρησης

Η επακόλουθη θεραπεία συντήρησης μπορεί να χορηγείται με έναν από τους δύο παρακάτω τρόπους:

- Σχήμα αποκλεισμού μόνο: η δόση συντήρησης της κετοконаζόλης μπορεί να συνεχιστεί όπως περιγράφεται παραπάνω.
- Σχήμα αποκλεισμού και υποκατάστασης: η δόση συντήρησης της κετοконаζόλης θα πρέπει να αυξηθεί περαιτέρω κατά 200 mg και θα πρέπει να προστεθεί ταυτόχρονα θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της κετοконаζόλης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης στους συγκεκριμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Παρότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η φαρμακοκινητική της κετοконаζόλης δεν διαφέρει σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες, και δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η κετοконаζόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.3). Δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία σε ασθενείς με επίπεδα ηπατικών ενζύμων πάνω από 2 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ketoconazole Esteve σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Χρήση από το στόμα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε οποιαδήποτε αντιμυκητιασική αγωγή ιμιδαζόλης. Οξεία ή χρόνια ηπατική νόσος και/ή πριν από τη θεραπεία επίπεδα ηπατικών ενζύμων μεγαλύτερα από 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
- Εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Συγγενής ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QTc.

- Ταυτόχρονη θεραπεία με κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν και να οδηγήσουν σε δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.5):
 - ο αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και λοβαστατίνη) λόγω αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης·
 - ο επλερερόνη λόγω αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας και υπότασης·
 - ο ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να είναι αυξημένες ή με δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT:- μεθαδόνη, δισοπυραμίδη, κινιδίνη, δρονηδαρόνη, πιμοζίδη, σερτινδόλη, σακουιναβίρη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1.000/100 mg δις ημερησίως), ρανολαζίνη, μιζολαστίνη, αλοφαντρίνη·
 - ο δαβιγατράνη λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας·
 - ο τριαζολάμη, μιδαζολάμη από το στόμα και αλπραζολάμη λόγω της δυνατότητας παρατεταμένης ή αυξημένης καταστολής και αναπνευστικής καταστολής·
 - ο αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη (εργονοβίνη), εργοταμίνη και μεθυλεργομετρίνη (μεθυλεργονοβίνη)) λόγω αυξημένου κινδύνου εργοτισμού και άλλων σοβαρών αγγειοσυσπαστικών ανεπιθύμητων ενεργειών·
 - ο λουρασιδόνη·
 - ο κουετιαπίνη λόγω αυξημένου κινδύνου τοξικότητας·
 - ο τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας λόγω αυξημένου κινδύνου ηπατοτοξικότητας και παράτασης του διαστήματος QT·
 - ο φελοδιπίνη, νισολδιπίνη λόγω αυξημένου κινδύνου οιδήματος και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας·
 - ο κολχικίνη σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών·
 - ο ιρινοτεκάνη λόγω αλλοίωσης του μεταβολισμού του συγκεκριμένου φαρμάκου·
 - ο εβερόλιμους, σιρόλιμους (γνωστό και ως ραπαμυκίνη) λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων των συγκεκριμένων φαρμάκων στο πλάσμα·
 - ο βαρδεναφίλη σε άνδρες άνω των 75 ετών λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών·
 - ο παριταπρεβίρη/ομπιτασβίρη (ριτοναβίρη) λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών·
 - ο φεσοτεροδίνη και σολιφενακίνη σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας·
 - ο τολβαπτάνη: χρησιμοποιείται για μια ειδική νόσο που ονομάζεται «σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης».

Ο παραπάνω κατάλογος δεν αποτελεί εξαντλητικό κατάλογο των ενώσεων που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την κετοκοναζόλη και να προκαλέσουν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ηπατικά ένζυμα όλων των ασθενών που λαμβάνουν κετοκοναζόλη. Λόγω του κινδύνου σοβαρής ηπατοτοξικότητας, απαιτείται η στενή παρακολούθηση των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων

Η λειτουργία των επινεφριδίων θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά διαστήματα, καθώς μπορεί να εμφανιστεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας υπό συνθήκες σχετικής ανεπάρκειας κορτιζόλης λόγω αυξημένης ανάγκης γλυκοκορτικοειδών (π.χ. σε περίπτωση στρες, εγχείρησης ή λοίμωξης)· και/ή σε περίπτωση υπερθεραπείας με κετοκοναζόλη (για τους ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα αποκλεισμού μόνο)· ή εάν είναι ανεπαρκής η θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή (για τους ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα αποκλεισμού και υποκατάστασης). Τα επίπεδα της κορτιζόλης στον ορό ή το πλάσμα και/ή τον σίελο και της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα θα πρέπει να παρακολουθούνται, τουλάχιστον για μία εβδομάδα μετά την έναρξη της κετοκοναζόλης, και κατόπιν περιοδικά. Όταν τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων και της κορτιζόλης ορού/πλάσματος επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα ή κοντά στα επιθυμητά επίπεδα και καθοριστεί η αποτελεσματική δόση της κετοκοναζόλης, η παρακολούθησή τους μπορεί να γίνεται κάθε 3 με 6 μήνες (βλ. παράγραφο 4.2 για τροποποίηση της δόσης σε περίπτωση επινεφριδιακής ανεπάρκειας).

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον υποκορτιζολισμό (π.χ. αδυναμία, κόπωση, ανορεξία, ναυτία, εμετός, απώλεια βάρους, υπόταση, υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία και/ή υπογλυκαιμία).

Εάν τα κλινικά συμπτώματα υποδεικνύουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της κορτιζόλης και θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά η κετοκοναζόλη ή να μειώνεται η δόση της και εάν κρίνεται απαραίτητο θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδές. Κατόπιν, μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία με κετοκοναζόλη σε χαμηλότερη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχήμα αποκλεισμού και υποκατάστασης

Οι ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα αποκλεισμού και υποκατάστασης θα πρέπει να μαθαίνουν πώς θα προσαρμόζουν τη θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδές υπό συνθήκες στρες (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνουν κάρτα έκτακτης ανάγκης και να διαθέτουν σετ γλυκοκορτικοειδών επείγουσας ανάγκης.

Παρακολούθηση του διαστήματος QTc

Κρίνεται σκόπιμη η παρακολούθηση για τυχόν επίδραση στο διάστημα QTc. Θα πρέπει να πραγματοποιείται ΗΚΓ:

- πριν από την έναρξη της κετοκοναζόλης·
- εντός μίας εβδομάδας μετά την έναρξη της θεραπείας·
- κατόπιν, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε περίπτωση συγχωρήγησης φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.5), συνιστάται ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως για την πρόληψη της εγκυμοσύνης. Ως ελάχιστη απαίτηση, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

Μειωμένη γαστρική οξύτητα

Η απορρόφηση περιορίζεται όταν η γαστρική οξύτητα είναι μειωμένη. Φάρμακα εξουδετέρωσης του οξέος (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου) δεν θα πρέπει να χορηγούνται για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη κετοκοναζόλης. Σε ασθενείς με αλγωρυδρία, όπως ορισμένοι ασθενείς με AIDS και ασθενείς που λαμβάνουν κατασταλτικά της έκκρισης οξέος (π.χ. ανταγωνιστές H₂, αναστολείς αντλίας

πρωτονίων), συνιστάται να χορηγείται η κετοκοναζόλη με όξινο ποτό όπως αναψυκτικό τύπου κόλα ή χυμό πορτοκάλι.

Εάν προστεθούν ή αφαιρεθούν κατασταλτικά της έκκρισης οξέος από τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, η δόση της κετοκοναζόλης θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με τα επίπεδα της κορτιζόλης.

Πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η πιθανότητα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων της κετοκοναζόλης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι υψηλή.

Η κετοκοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Η συγχωρήγηση ισχυρών ενζυμικών επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα της κετοκοναζόλης. Κατά την έναρξη της θεραπείας με κετοκοναζόλη, θα πρέπει να ελέγχονται τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς η κετοκοναζόλη είναι γνωστός ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Θα πρέπει να ανατρέχετε στην ΠΧΠ των προϊόντων που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα για συστάσεις που αφορούν τη συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Η κετοκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4: η αναστολή του CYP3A4 από την κετοκοναζόλη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των ασθενών σε διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζυμικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κετοκοναζόλη είναι επίσης ισχυρός αναστολέας της P-gp: η αναστολή της P-gp από την κετοκοναζόλη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των ασθενών σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση κετοκοναζόλης με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και/ή υποστρώματα της P-gp που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT μπορεί να αντενδείκνυται ή να μην συνιστάται ανάλογα με την παρατηρούμενη ή αναμενόμενη επίδραση (π.χ. που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο πλάσμα, της AUC, της C_{max} των φαρμάκων) και τα γνωστά θεραπευτικά εύρη των φαρμάκων. Ορισμένοι συνδυασμοί μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας τύπου torsade de pointes, μιας δυνητικά θανατηφόρας αρρυθμίας (βλ. Πίνακα 1 Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις συγχωρήγησης, παράγραφο 4.5).

Χρήση με ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχωρήγηση κετοκοναζόλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι έχουν δυνητικά ηπατοτοξική δράση (π.χ. παρακεταμόλη) δεν συνιστάται, καθώς ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

Χρήση με πασιρεοτίδη

Η συγχωρήγηση κετοκοναζόλης και πασιρεοτίδης δεν συνιστάται, καθώς ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις/αυτοάνοσες διαταραχές

Έχουν περιγραφεί παροξυσμός ή ανάπτυξη φλεγμονωδών/αυτοάνοσων διαταραχών έπειτα από ύφεση του συνδρόμου Cushing, μεταξύ άλλων μετά τη θεραπεία με κετοκοναζόλη. Οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing και συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις/αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την επαναφορά των τιμών κορτιζόλης στα φυσιολογικά επίπεδα μέσω θεραπείας με κετοκοναζόλη.

Αλκοόλ

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην καταναλώνουν αλκοόλ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Προειδοποίηση σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κετοκοναζόλη και οδηγούν σε δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες:

- ο αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και λοβαστατίνη) λόγω αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης·
- ο επλερερόνη λόγω αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας και υπότασης·
- ο ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να είναι αυξημένες ή με δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT:- μεθαδόνη, δισοπυραμίδη, κινιδίνη, δρονεδαρόνη, πιμοζίδη, σερτινδόλη, σακουιναβίρη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1.000/100 mg δις ημερησίως), ρανολαζίνη, μιζολαστίνη, αλοφαντρίνη·
- ο δαβιγατράνη λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας·
- ο τριαζολάμη, μιδαζολάμη από το στόμα και αλπραζολάμη λόγω της δυνατότητας παρατεταμένης ή αυξημένης καταστολής και αναπνευστικής καταστολής·
- ο αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομητρίνη (εργονοβίνη), εργοταμίνη και μεθυλεργομητρίνη (μεθυλεργονοβίνη)) λόγω αυξημένου κινδύνου εργοτισμού και άλλων σοβαρών αγγειοσυσπαστικών ανεπιθύμητων ενεργειών·
- ο λουρασιδόνη·
- ο κουετιαπίνη λόγω αυξημένου κινδύνου τοξικότητας·
- ο τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας λόγω αυξημένου κινδύνου ηπατοτοξικότητας και παράτασης του διαστήματος QT·
- ο φελοδιπίνη, νισολδιπίνη λόγω αυξημένου κινδύνου οιδήματος και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας·
- ο κολχικίνη σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών·
- ο ιρινοτεκάνη λόγω αλλοίωσης του μεταβολισμού του συγκεκριμένου φαρμάκου·
- ο εβερόλιμους, σιρόλιμους (γνωστό και ως ραπαμυκίνη) λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων των συγκεκριμένων φαρμάκων στο πλάσμα·
- ο βαρδεναφίλη σε άνδρες άνω των 75 ετών λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών·
- ο παριταπρεβίρη/ομπιτασβίρη (ριτοναβίρη) λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών·
- ο φεσοτεροδίνη και σολιφенаκίνη σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας·
- ο τολβαπτάνη: χρησιμοποιείται για μια ειδική νόσο που ονομάζεται «σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης».

Ο παραπάνω κατάλογος δεν αποτελεί εξαντλητικό κατάλογο των ενώσεων που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την κετοκοναζόλη και να προκαλέσουν απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την απορρόφηση της κετοκοναζόλης

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη γαστρική οξύτητα μειώνουν την απορρόφηση της κετοκοναζόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στον μεταβολισμό της κετοκοναζόλης

Η κετοκοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, η ισονιαζίδη, η νεβιραπίνη, η μιτοτάνη και η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσουν σημαντικά τη

βιοδιαθεσιμότητα της κετοκοναζόλης. Η χρήση της κετοκοναζόλης με ισχυρούς επαγωγείς ενζύμων δεν συνιστάται.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αντι-ιικά όπως η ριτοναβίρη, η ενισχυμένη με ριτοναβίρη δαρουναβίρη και η ενισχυμένη με ριτοναβίρη φοσαμπρεναβίρη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κετοκοναζόλης. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχωρηθούν με κετοκοναζόλη και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Η δόση της κετοκοναζόλης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Επιδράσεις της κετοκοναζόλης στον μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

- Η κετοκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το συγκεκριμένο ένζυμο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση και/ή παράταση των επιδράσεών τους, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κετοκοναζόλη είναι αναστολέας του CYP1A2 και δεν αναστέλλει σημαντικά τα CYP 2A6 και 2E1. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αναστολής των CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 και 2D6 από την κετοκοναζόλη.
- Η κετοκοναζόλη μπορεί να αναστείλει τη μεταφορά φαρμακευτικών προϊόντων από την P-gr, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.
- Σε μελέτες *in vitro*, η κετοκοναζόλη αναστέλλει την BCRP (πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού). Σύμφωνα με τα δεδομένα σχετικά με την αναστολή, ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με υποστρώματα της BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί σε συστημικό επίπεδο με πολύ υψηλές δόσεις κετοκοναζόλης. Ωστόσο, η κετοκοναζόλη μπορεί να είναι αναστολέας της BCRP σε εντερικό επίπεδο σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Λαμβάνοντας υπόψη την ταχεία απορρόφηση της κετοκοναζόλης, η λήψη υποστρωμάτων της BCRP θα πρέπει να αναβάλλεται για 2 ώρες μετά τη λήψη κετοκοναζόλης.

Πίνακας 1 Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις συγχωρήγησης.

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της κετοκοναζόλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (η αύξηση δηλώνεται με το σύμβολο «↑», η μείωση με το σύμβολο «↓», και η απουσία μεταβολής με το «↔»). Τα επίπεδα αλληλεπίδρασης που αναφέρονται παρακάτω δεν είναι απόλυτες τιμές και μπορεί να εξαρτώνται από τη χορηγούμενη δόση της κετοκοναζόλης. Για παράδειγμα, πολλά αποτελέσματα προκύπτουν από δόση κετοκοναζόλης 200 mg και μπορεί να αναμένεται ισχυρότερη αλληλεπίδραση σε υψηλότερη δόση και/ή μικρότερο μεσοδιάστημα δόσεων. Ο παρακάτω κατάλογος δεν είναι εξαντλητικός των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της κετοκοναζόλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχωρήγηση
Οπιοειδή αναλγητικά		
Μεθαδόνη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της μεθαδόνης στο πλάσμα.	Αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων της παράτασης του QT και της torsade de pointes, ή του κινδύνου καταστολής του αναπνευστικού ή του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.3).
Βουπρενορφίνη ενδοφλεβίως και υπογλωσσίως	Βουπρενορφίνη AUC: ↑ κατά 1,5 φορές Cmax: ↑ κατά 1,7 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Η δόση της βουπρενορφίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
Αλφεντανίλη, φεντανύλη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της αλφεντανίλης και της φεντανύλης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (καταστολή του αναπνευστικού, καταστολή). Μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση της αλφεντανίλης και της φεντανύλης.
Οξυκωδόνη	Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της οξυκωδόνης στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση. Η δόση της οξυκωδόνης πρέπει να προσαρμόζεται.
Αντιαρρυθμικά		
Δισοπυραμίδη Κινιδίνη Δρονηδαρόνη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της δισοπυραμίδης και της κινιδίνης στο πλάσμα. Επαναλαμβανόμενες δόσεις κετοконаζόλης 200 mg ημερησίως οδήγησαν σε αύξηση της έκθεσης στη δρονηδαρόνη κατά 17 φορές.	Αντενδείκνυνται λόγω του κινδύνου σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.3).
Διγοξίνη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης.
Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα		
Δαβιγατράνη	Δαβιγατράνη: AUC: ↑ κατά 2,6 φορές Cmax: ↑ κατά 2,5 φορές	Αντενδείκνυνται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριβαροξαβάνη	Ριβαροξαβάνη: AUC: ↑ κατά 2,6 φορές Cmax: ↑ κατά 1,7 φορές	Δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.
Απιξαμπάνη	Απιξαμπάνη AUC: ↑ κατά 2 φορές Cmax: ↑ κατά 1,6 φορές	Δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας
Σιλοσταζόλη	Σιλοσταζόλη: AUC: ↑ κατά 2,2 φορές Η συνολική φαρμακολογική δράση της σιλοσταζόλης αυξάνεται κατά 35% όταν συγχορηγείται με κετοконаζόλη.	Προσεκτική παρακολούθηση. Συνιστάται μία δόση σιλοσταζόλης 50 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με Ketoconazole Esteve.
Βαρφαρίνη και άλλα κουμαρινικά φάρμακα	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της βαρφαρίνης στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση. Συνιστάται η παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR).
Εδοξαμπάνη	AUC: ↑ κατά 1,8 φορές Cmax: ↑ κατά 1,8 φορές	Η δόση της εδοξαμπάνης πρέπει να μειώνεται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης· ανατρέξτε στην ΠΧΠ της εδοξαμπάνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
Αντιεπιληπτικά		
Καρβαμαζεπίνη Φαινυτοΐνη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της καρβαμαζεπίνης και της φαινυτοΐνης στο πλάσμα. Αναμένεται πιθανή ↓ των συγκεντρώσεων της κετοконаζόλης στο πλάσμα. (ενζυμική επαγωγή CYP3A).	Δεν συνιστώνται. (Βλ. επίσης «Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στον μεταβολισμό του Ketoconazole Esteve»).
Αντιδιαβητικά:		
Ρεπαγλινίδη	Ρεπαγλινίδη: AUC: ↑ κατά 1,2 φορές Cmax: ↑ κατά 1,2 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης.
Σαξαγλιπτίνη	Σαξαγλιπτίνη: AUC: ↑ κατά 2,5 φορές Cmax: ↑ κατά 1,6 φορές Σχετίζεται με μείωση των αντίστοιχων τιμών για τον ενεργό μεταβολίτη.	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της σαξαγλιπτίνης.
Τολβουταμίδη	Τολβουταμίδη: AUC: ↑ κατά 1,7 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της τολβουταμίδης.
Φάρμακα κατά των λοιμώξεων		
ΡΙφαμπουτίνη ΡΙφαμπικίνη Ισονιαζίδη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της ριφαμπουτίνης στο πλάσμα. Αναμένεται πιθανή ↓ των συγκεντρώσεων της κετοконаζόλης στο πλάσμα. (ενζυμική επαγωγή CYP3A).	Δεν συνιστώνται. (Βλ. επίσης «Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στον μεταβολισμό του Ketoconazole Esteve»).
Τελιθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη	Τελιθρομυκίνη: AUC: ↑ κατά 2 φορές Cmax: ↑ κατά 1,5 φορές Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα.	Δεν συνιστώνται. Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT και σοβαρών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3).
Ισαβουκοναζόλη	AUC: ↑ κατά 5 φορές Cmax: ↑ κατά 1,1 φορές	Δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών της ισαβουκοναζόλης· ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ισαβουκοναζόλης.
Πραζικουαντέλη	Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της πραζικουαντέλης στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της πραζικουαντέλης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
Φάρμακα κατά της ημικρανίας		
Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας όπως η διϋδροεργοταμίνη, η εργομητρίνη (εργονοβίνη), η εργοταμίνη, η μεθυλεργομητρίνη (μεθυλεργονοβίνη)	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα.	Αντενδείκνυνται λόγω του αυξημένου κινδύνου εργοτισμού και άλλων σοβαρών αγγειοσυσπαστικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3).
Ελετριπτάνη	Ελετριπτάνη: AUC: ↑ κατά 5,9 φορές Cmax: ↑ κατά 2,7 φορές	Δεν συνιστάται.
Αντινεοπλασματικά		
Ιρινοτεκάνη	Ιρινοτεκάνη: AUC: ↑ κατά 2,1 φορές	Αντενδείκνυται λόγω αλλοίωσης του μεταβολισμού του συγκεκριμένου φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.3).
Σουνιτινίμη Δασατινίμη Λαπατινίμη Νιλοτινίμη Ερλοτινίμη Νταμπραφενίμη Καμποζαντινίμη	Σουνιτινίμη AUC: ↑ κατά 1,5 φορές Cmax: ↑ κατά 1,5 φορές Λαπατινίμη: AUC: ↑ κατά 3,6 φορές Νιλοτινίμη AUC: ↑ κατά 3,0 φορές Ερλοτινίμη: AUC: ↑ κατά 1,9 φορές Cmax: ↑ κατά 1,7 φορές Δασατινίμη Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της δασατινίμης στο πλάσμα. Νταμπραφενίμη AUC: ↑ κατά 1,7 φορές Cmax: ↑ κατά 1,3 φορές Καμποζαντινίμη AUC: ↑ κατά 1,4 φορές Cmax: ↔	Δεν συνιστώνται λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στα συγκεκριμένα φάρμακα και παράτασης του διαστήματος QT.
Ιμπρουτινίμη	Ιμπρουτινίμη: AUC: ↑ κατά 24 φορές Cmax: ↑ κατά 29 φορές	Δεν συνιστάται καθώς μπορεί να αυξήσει τη σχετιζόμενη με την ιμπρουτινίμη τοξικότητα.
Κριζοτινίμη	Κριζοτινίμη AUC: ↑ κατά 3,2 φορές Cmax: ↑ κατά 1,4 φορές	Δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT και σοβαρών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρακολούθηση της παράτασης του διαστήματος QT σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
Βορτεξομίμη Βουσουλφάνη Δοσεταξέλη Ιματινίμη Καμπαζιταξέλη	Βορτεξομίμη: AUC: ↑ κατά 1,4 φορές Ιματινίμη: AUC: ↑ κατά 1,4 φορές C _{max} : ↑ κατά 1,3 φορές Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της δοσεταξέλης στο πλάσμα. Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της βουσουλφάνης στο πλάσμα. Καμπαζιταξέλη: AUC: ↑ κατά 1,3 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης κάθε φαρμάκου.
Πακλιταξέλη	Πακλιταξέλη: Δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στη συγκέντρωση στο πλάσμα με συμπτύκνωμα πακλιταξέλης. Δεν διενεργήθηκαν μελέτες με νανοσωματίδια συνδεδεμένα με λευκωματίνη.	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της πακλιταξέλης.
Βινκριστίνη, βινβλαστίνη (αλκαλοειδή της vinca)	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων αλκαλοειδών της vinca στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση καθώς μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες που εκδηλώνονται πρώιμα και/ή είναι αυξημένης βαρύτητας.
Αντιψυχωικά, αγχολυτικά και υπνωτικά		
Τριαζολάμη Αλπραζολάμη Μιδαζολάμη από το στόμα	AUC: Έχει παρατηρηθεί ↑ C _{max} : Έχει παρατηρηθεί ↑	Αντενδείκνυνται λόγω του κινδύνου δυνητικά παρατεταμένης ή αυξημένης καταστολής και αναπνευστικής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.3).
Λουρασιδόνη	Λουρασιδόνη: AUC: ↑ κατά 9 φορές C _{max} : ↑ κατά 6 φορές	Αντενδείκνυνται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3).
Πιμοζίδη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της πιμοζίδης στο πλάσμα.	Αντενδείκνυνται λόγω του κινδύνου σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.3).
Σερτινδόλη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της σερτινδόλης στο πλάσμα.	Αντενδείκνυνται λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.3).
Κουετιαπίνη	Κουετιαπίνη: AUC: ↑ κατά 6,2 φορές C _{max} : ↑ κατά 3,4 φορές	Αντενδείκνυνται καθώς μπορεί να αυξήσει τη σχετιζόμενη με την κουετιαπίνη τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.3).
Αλοπεριδόλη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης στο πλάσμα.	Δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου παράτασης του QT και εξωπυραμидικών συμπτωμάτων. Μπορεί να απαιτηθεί να μειωθεί η δόση της αλοπεριδόλης.
Ρεβοξετίνη	Ρεβοξετίνη: AUC: ↑ κατά 1,5 φορές και των δύο εναντιομερών.	Δεν συνιστάται λόγω του περιορισμένου θεραπευτικού εύρους της ρεβοξετίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
Μιδαζολάμη ενδοφλεβίως	Μιδαζολάμη: AUC: ↑ κατά 1,6 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της ενδοφλεβίως χορηγούμενης μιδαζολάμης.
Βουσπιρόνη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της βουσπιρόνης στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της βουσπιρόνης.
Αριπιπραζόλη	Αριπιπραζόλη AUC: ↑ κατά 1,6 φορές Cmax: ↑ κατά 1,4 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Η δόση της αριπιπραζόλης θα πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ περίπου της συνταγογραφηθείσας δόσης.
Ρισπεριδόνη	Πιθανή ↑ της AUC της ρισπεριδόνης:	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της ρισπεριδόνης.
Αντι-ικκά προϊόντα		
Σακουιναβίρη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δις ημερησίως)	Σακουιναβίρη: AUC: ↔ Cmax: ↔ Κετοκοναζόλη AUC: ↑ κατά 2,7 φορές Cmax: ↑ κατά 1,5 φορές (Αναστολή του ενζύμου CYP3A4 από τη ριτοναβίρη)	Αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.3).
Παριταπρεβίρη/Ομπιτασβίρη (ριτοναβίρη)	Παριταπρεβίρη: AUC: ↑ κατά 2,2 φορές Cmax: ↑ κατά 1,7 φορές Ομπιτασβίρη: AUC: ↑ κατά 1,3 φορές Cmax: ↔ Κετοκοναζόλη: AUC: ↑ κατά 2,1 φορές Cmax: ↑ κατά 1,1 φορές t _{1/2} : ↑ κατά 4 φορές	Αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3).
Νεβιραπίνη	Κετοκοναζόλη: AUC: ↓ κατά 0,28 φορές Cmax: ↓ κατά 0,56 φορές Νεβιραπίνη: επίπεδα πλάσματος: ↑ κατά 1,15-1,28 φορές σε σύγκριση με τους ιστορικούς μάρτυρες (ενζυμική επαγωγή CYP3A).	Δεν συνιστάται.
Μαραβιρόκη	Μαραβιρόκη: AUC: ↑ κατά 5 φορές Cmax: ↑ κατά 3,4 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Η δόση της μαραβιρόκης θα πρέπει να μειώνεται σε 150 mg δις ημερησίως.
Ινδιναβίρη	Ινδιναβίρη (600 mg τρεις ημερησίως) AUC= κατά 0,8 φορές Cmin: ↑ κατά 1,3 φορές (σε σχέση με μόνο ινδιναβίρη 800 mg τρεις ημερησίως)	Προσεκτική παρακολούθηση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ινδιναβίρης σε 600 mg κάθε 8 ώρες.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
Ριτοναβίρη	Κετοконаζόλη: AUC: ↑ κατά 3,4 φορές Cmax: ↑ κατά 1,6 φορές (ενζυμική επαγωγή CYP3A).	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της κετοконаζόλης όταν συγχορηγείται με ριτοναβίρη που χορηγείται ως αντι-ικός παράγοντας ή ενισχυτικό της φαρμακοκινητικής. (Βλ. επίσης «Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στον μεταβολισμό του Ketoconazole Esteve»).
Βήτα αποκλειστές		
Ναδολόλη	Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της ναδολόλης στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της ναδολόλης.
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου		
Φελοδιπίνη Νισολδιπίνη	AUC: Έχει παρατηρηθεί ↑ Cmax: Έχει παρατηρηθεί ↑	Αντενδείκνυνται λόγω αυξημένου κινδύνου οιδήματος και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.3).
Άλλες διϋδροπυριδίνες Βεραπαμίλη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων των συγκεκριμένων φαρμάκων στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των διϋδροπυριδινών και της βεραπαμίλης.
Καρδιαγγειακά φάρμακα, διάφορα		
Ρανολαζίνη	Ρανολαζίνη AUC: ↑ κατά 3,0 έως 3,9 φορές	Αντενδείκνυνται λόγω της πιθανότητας σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.3).
Βοσεντάνη	Βοσεντάνη: AUC: ↑ κατά 2 φορές Cmax: ↑ κατά 2 φορές	Δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας ηπατοτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.3).
Αλισκιρένη	Αλισκιρένη: AUC: ↑ κατά 1,8 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της αλισκιρένης.
Διουρητικά		
Επλερενόνη	Επλερενόνη: AUC: ↑ κατά 5,5 φορές	Αντενδείκνυνται λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας και υπότασης (βλ. παράγραφο 4.3).
Φάρμακα του γαστρεντερικού συστήματος		
Απρεπιτάντη	Απρεπιτάντη: AUC: ↑ κατά 5 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της απρεπιτάντης.
Δομπεριδόνη	Δομπεριδόνη: AUC: ↑ κατά 3,0 φορές Cmax: ↑ κατά 3,0 φορές	Δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT.
Ναλοξεγκόλη	Ναλοξεγκόλη AUC: ↑ κατά 12,9 φορές Cmax: ↑ κατά 9,6 φορές	Δεν συνιστάται

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
Ανοσοκατασταλτικά		
Εβερόλιμους Σιρόλιμους (ραπαμυκίνη)	Εβερόλιμους: AUC: ↑ κατά 15,3 φορές Cmax: ↑ κατά 4,1 φορές Σιρόλιμους (ραπαμυκίνη): AUC: ↑ κατά 10,9 φορές Cmax: ↑ κατά 4,4 φορές	Αντενδείκνυνται λόγω της μεγάλης αύξησης των συγκεντρώσεων των συγκεκριμένων φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.3).
Τεμσιρόλιμους Τακρόλιμους Κυκλοσπορίνη Βουδεσονίδη Κικλεσονίδη	Τεμσιρόλιμους: AUC: ↔ Cmax: ↔ Ενεργός μεταβολίτης κικλεσονίδης: AUC: ↑ κατά 3,5 φορές Υπόλοιπα φάρμακα Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων των εν λόγω φαρμάκων στο πλάσμα.	Δεν συνιστώνται εκτός εάν είναι απαραίτητα. Μπορεί να απαιτηθεί προσεκτική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης των συγκεκριμένων φαρμάκων.
Δεξαμεθαζόνη, φλουτικαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων των συγκεκριμένων φαρμάκων στο πλάσμα.	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των συγκεκριμένων φαρμάκων.
Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες		
Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη*	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων των συγκεκριμένων φαρμάκων στο πλάσμα.	Αντενδείκνυνται λόγω αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.3).
Φάρμακα του αναπνευστικού συστήματος		
Σαλμετερόλη	Σαλμετερόλη AUC: ↑ κατά 15 φορές Cmax: ↑ κατά 1,4 φορές	Δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT.
Ουρολογικά φάρμακα		
Φεσοτεροδίνη Τολτεροδίνη Σολιφенаκίνη	Ενεργός μεταβολίτης φεσοτεροδίνης: AUC: ↑ κατά 2,3 φορές Cmax: ↑ κατά 2,0 φορές Σολιφенаκίνη: AUC: ↑ κατά 3,0 φορές Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της τολτεροδίνης στο πλάσμα.	Δεν συνιστώνται λόγω αυξημένου κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT. Η φεσοτεροδίνη και η σολιφенаκίνη αντενδείκνυνται σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Αναμενόμενη επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου	Σύσταση για συγχορήγηση
<i>Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (PDE5)</i>		
Σιλδεναφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη	Ταδαλαφίλη: AUC: ↑ κατά 4 φορές Cmax: ↑ κατά 1,2 φορές Βαρδεναφίλη: AUC: ↑ κατά 10 φορές Cmax: ↑ κατά 4 φορές Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων της σιλδεναφίλης στο πλάσμα.	Δεν συνιστώνται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. Η βαρδεναφίλη αντενδείκνυται σε άνδρες άνω των 75 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).
<i>Άλλα</i>		
Τολβαπτάνη	Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της τολβαπτάνης στο πλάσμα.	Αντενδείκνυται λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).
Μιζολαστίνη Αλοφαντρίνη	Πιθανή ↑ των συγκεντρώσεων των συγκεκριμένων φαρμάκων στο πλάσμα.	Αντενδείκνυνται λόγω της πιθανότητας σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.3).
Κολχικίνη	Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της κολχικίνης στο πλάσμα.	Δεν συνιστάται λόγω πιθανής αύξησης της τοξικότητας που συνδέεται με την κολχικίνη. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).
Κινακαλσέτη	Κινακαλσέτη AUC: ↑ κατά 2 φορές Cmax: ↑ κατά 2 φορές	Προσεκτική παρακολούθηση. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της κινακαλσέτης.
Εβαστίνη	Έχει παρατηρηθεί ↑ των συγκεντρώσεων της εβαστίνης στο πλάσμα.	Δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT.

* Η ροσουβαστατίνη δεν είναι υπόστρωμα του CYP 3A4. Η κετοконаζόλη δεν προκάλεσε μεταβολή της φαρμακοκινητικής της ροσουβαστατίνης. Επομένως, η συγχορήγηση κετοконаζόλης και ροσουβαστατίνης δεν είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας της ροσουβαστατίνης. Άλλες στατίνες που δεν είναι υποστρώματα του CYP3A4 (πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη) μπορούν να συγχορηγούνται με την κετοконаζόλη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Έχουν αναφερθεί εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις αντίδρασης τύπου δισουλφιδράμης όταν συγχορηγήθηκε κετοконаζόλη με αλκοόλ, με ερυθρίαση, εξάνθημα, περιφερικό οίδημα, ναυτία και κεφαλαλγία. Όλα τα συμπτώματα υποχώρησαν πλήρως εντός λίγων ωρών.

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης και πασιρεοτίδης δεν συνιστάται, καθώς ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT σε ασθενείς με γνωστές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της κετοконаζόλης και άλλων αναστολέων στεροειδογένεσης (π.χ. μετυραπρόνης).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθεται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση κετοконаζόλης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σύμφωνα με τα προκλινικά δεδομένα, η κετοконаζόλη διαπερνά τον πλακούντα και έχει τερατογόνο δράση. Η κετοконаζόλη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Καθώς η κετοконаζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, οι γυναίκες που λαμβάνουν Ketoconazole Esteve δεν πρέπει να θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει επιδράσεις σε αναπαραγωγικές παραμέτρους αρσενικών και θηλυκών ζώων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η κετοконаζόλη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι είναι πιθανό να αισθανθούν ζάλη και υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να τους συστήνεται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές εάν εμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η ναυτία, ο εμετός, το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, ο κνησμός, το εξάνθημα και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ηπατοτοξικότητα, πρωτίστως επειδή η οξεία ηπατοκυτταρική τοξικότητα μπορεί να είναι επίσης αποτέλεσμα χολοστατικής βλάβης ή τοξικότητας μεικτού τύπου. Τα ASAT, ALAT, γGT, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της κετοконаζόλης έχει αξιολογηθεί βάσει της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας και της χρήσης της κετοконаζόλης ως αντιμυκητιασικής αγωγής.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον πίνακα 2 ταξινομούνται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών και εκσεσημασμένων μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αλλεργικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικού σοκ, αναφυλακτοειδούς αντίδρασης και αγγειοιδήματος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Συχνές	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές	Δυσανεξία στο αλκοόλ, ανορεξία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μη γνωστές	Αϋπνία, νευρική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές Μη γνωστές	Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (οίδημα οπτικής θηλής, προπέτεια πηγής), παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές	Φωτοφοβία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Μη γνωστές	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Μη γνωστές	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, εμετός, διάρροια Δυσπεψία, μετεωρισμός, αποχρωματισμός της γλώσσας, ξηροστομία, δυσγευσία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές Σπάνιες	Μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας Σοβαρή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων ίκτερου, ηπατίτιδας, νέκρωσης του ήπατος, κίρρωσης του ήπατος, ηπατικής ανεπάρκειας με περιπτώσεις, μεταξύ άλλων, που απαιτούν μεταμόσχευση ή οδηγούν στον θάνατο.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Κνησμός, εξάνθημα Κνίδωση, αλωπεκία Φωτοευαισθησία, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, ερύθημα, ξηροδερμία
Διαταραχές του	Μη γνωστές	Μυαλγία, αρθραλγία

μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές	Διαταραχές της έμμηνης ρύσης, αζωοσπερμία, στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Εξασθένηση Πυρεξία Περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, έξαψη
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων Παροδική μείωση των συγκεντρώσεων τεστοστερόνης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατοτοξικότητα

Η σοβαρή ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από τη θεραπεία κετοконаζόλης είναι σπάνια (1/15000). Έχει παρατηρηθεί κυρίως οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη, όπως και χολοστατική βλάβη ή τοξικότητα μεικτού τύπου. Θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί κυρίως όταν η θεραπεία συνεχίζεται παρά την αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ($\leq 5N$ και $> 5N$) παρατηρήθηκαν στο ~13,5 % και το ~2,5% των ασθενών αντίστοιχα, και εμφανίστηκαν κυρίως εντός των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Τα ηπατικά ένζυμα επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 2-12 εβδομάδων μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της κετοконаζόλης. Η ηπατοτοξικότητα δεν φαίνεται να εξαρτάται από τη δόση. Πριν από την εξέταση του ενδεχόμενου θεραπευίας με κετοконаζόλη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλοι οι πιθανοί σχετιζόμενοι παράγοντες ηπατοτοξικότητας, καθώς και τυχόν μη φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων που εντοπίζονται πριν από την έναρξη της κετοконаζόλης. Η κετοконаζόλη δεν θα πρέπει να χορηγείται όταν οι τιμές των ηπατικών ενζύμων είναι μεγαλύτερες από 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο ή σε συνδυασμό με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να παρακολουθούνται μία φορά την εβδομάδα τον πρώτο μήνα της θεραπείας και κατόπιν κάθε μήνα επί 6 μήνες. Εάν εντοπιστεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων η οποία είναι μικρότερη από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, θα πρέπει να διενεργείται στενότερη παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και θα πρέπει να μειωθεί η ημερήσια δόση κατά τουλάχιστον 200 mg. Σε περίπτωση αύξησης των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων πάνω από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η κετοконаζόλη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται λόγω του κινδύνου σοβαρής ηπατοτοξικότητας.

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κετοконаζόλη χωρίς υποκατάσταση με κορτικοστεροειδές (σχήμα αποκλεισμού μόνο) ή εάν είναι ανεπαρκής η θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδές (για τους ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα αποκλεισμού και υποκατάστασης). Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον υποκορτιζολισμό (π.χ. αδυναμία, κόπωση, ανορεξία, ναυτία, εμετός, υπόταση, υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία ή υπογλυκαιμία). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εντοπιστεί μέσω περιοδικής κλινικής αξιολόγησης και παρακολούθησης των επιπέδων της κορτιζόλης στο πλάσμα/ορό ή στον σίελο. Σε περίπτωση επινεφριδιακής ανεπάρκειας, η θεραπεία με Ketoconazole Esteve θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή η δόση θα πρέπει να μειώνεται και, εάν κρίνεται απαραίτητο, θα πρέπει να προστίθεται θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα της ηπατοτοξικότητας μπορεί να είναι υψηλότερη σε εφήβους απ' ό,τι σε ενήλικες. Στη βιβλιογραφία, από τους 24 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κετοκοναζόλη, οι δύο ανέπτυξαν σοβαρή ηπατοτοξικότητα. Ένα 14χρονο κορίτσι που έλαβε θεραπεία με κετοκοναζόλη 200 mg δις ημερησίως για τη νόσο Cushing εμφάνισε έναν μήνα αργότερα ίκτερο, πυρετό, ανορεξία, ναυτία και εμετό. Η θεραπεία με κετοκοναζόλη διακόπηκε, αλλά η κατάσταση της ασθενούς επιδεινώθηκε ταχέως και η ασθενής απεβίωσε. Ένα 17χρονο κορίτσι έλαβε θεραπεία με κετοκοναζόλη 1.200 mg/ημέρα για επινεφριδιακό καρκίνωμα με μετάσταση στο ήπαρ και παρουσίασε αλλοιωμένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας στις 22 ημέρες. Μετά τη διακοπή της κετοκοναζόλης, τα ηπατικά ένζυμα επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 3 εβδομάδων (παράγραφος 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την κετοκοναζόλη. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing είναι 1.600 mg/ημέρα.

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, η θεραπεία συνίσταται σε υποστηρικτικά μέτρα. Εντός της πρώτης ώρας μετά την κατάποση, μπορεί να πραγματοποιηθεί πλύση στομάχου. Εάν κριθεί σκόπιμο, μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.

Σε περίπτωση σημείων που υποδεικνύουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια, εκτός από τα γενικά μέτρα για την αποβολή του φαρμακευτικού προϊόντος και τη μείωση της απορρόφησής του, θα πρέπει να χορηγείται δόση υδροκορτιζόνης 100 mg αμέσως, μαζί με εγχύσεις φυσιολογικού ορού και γλυκόζης. Θα απαιτηθεί στενή παρακολούθηση: η αρτηριακή πίεση και το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών θα πρέπει να παρακολουθούνται για λίγες ημέρες.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΧΡΗΣΗ,
Αντικορτικοστεροειδή, κωδικός ATC: H02CA03

Μηχανισμός δράσης

Η κετοκοναζόλη είναι ένας αναστολέας στεροειδογένεσης. Η κετοκοναζόλη είναι ένα παράγωγο ιμιδαζόλης που είναι ισχυρός αναστολέας της σύνθεσης κορτιζόλης λόγω της ικανότητάς της να αναστέλλει αρκετά ένζυμα του κυτοχρώματος P450 στα επινεφρίδια. Η κετοκοναζόλη αναστέλλει πρωτίστως τη δραστηριότητα της 17α-υδροξυλάσης, αλλά αναστέλλει και τα στάδια της 11-υδροξυλίωσης, και σε υψηλότερες δόσεις το ένζυμο που διασπά την πλευρική αλυσίδα της χοληστερόλης. Ως εκ τούτου, η κετοκοναζόλη είναι αναστολέας της σύνθεσης κορτιζόλης και αλδοστερόνης. Η κετοκοναζόλη είναι επίσης ισχυρός αναστολέας της σύνθεσης ανδρογόνων, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της C17,20-λυάσης στα επινεφρίδια και στα κύτταρα Leydig. Πέρα από τη δράση αποκλεισμού των επινεφριδίων, η κετοκοναζόλη μπορεί επίσης να έχει άμεσες επιδράσεις στα κορτικοτρόπα νεοπλασματικά κύτταρα σε ασθενείς με νόσο Cushing.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κετοκοναζόλης στη θεραπεία του συνδρόμου Cushing οποιασδήποτε αιτιολογίας έχει περιγραφεί στο πλαίσιο αρκετών δημοσιευμένων αναδρομικών

μελετών, επισκοπήσεων ιατρικών αρχείων και αναφορών περιστατικών. Ο έλεγχος των επιπέδων κορτιζόλης, είτε στον ορό/πλάσμα είτε στα ούρα, χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, παράλληλα με την αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων του συνδρόμου Cushing. Πάνω από 800 ασθενείς έχουν λάβει κετοκοναζόλη με ποικίλη διάρκεια θεραπείας και ποικίλες μεθόδους θεραπείας. Περίπου 200 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για πάνω από 6 μήνες, ενώ ορισμένοι έλαβαν θεραπεία για αρκετά έτη.

Οι τιμές της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα (UFC) επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα στο 50% των ασθενών που έλαβαν κετοκοναζόλη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμαίνονταν από 43 έως 80% ανάλογα με τη μελέτη και τα κριτήρια ορισμού της ανταπόκρισης. Το 75% περίπου των ασθενών πέτυχε μείωση πάνω από 50% των επιπέδων της UFC όσο λάμβανε κετοκοναζόλη, σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν από τη θεραπεία.

Θεραπεία συνδυασμού:

Η κετοκοναζόλη έχει χρησιμοποιηθεί και ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, κυρίως με μετυραπόνη, σε ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο ή σε όσους δεν ανταποκρίνονταν πλήρως σε μία δραστική ουσία ή σε όσους ήταν απαραίτητη η μείωση της δόσης τουλάχιστον ενός από τα φαρμακευτικά προϊόντα για τη βελτίωση της ανοχής. Η κετοκοναζόλη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και με άλλες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης και της ακτινοβολίας στην υπόφυση. Συνολικά, έχει αποδειχθεί ότι η κετοκοναζόλη συνιστά αποτελεσματικό φαρμακευτικό προϊόν για την επαναφορά των τιμών κορτιζόλης σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing οποιασδήποτε αιτιολογίας και, εάν γίνεται ανεκτή, η θεραπεία με κετοκοναζόλη μπορεί να συνεχίζεται για μεγάλο διάστημα.

Φαινόμενο διαφυγής

Στο 10 με 15% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν κετοκοναζόλη παρατηρείται ένα φαινόμενο «διαφυγής», το οποίο ενισχύει την ανάγκη για μακροχρόνια παρακολούθηση των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων των εν λόγω ασθενών. Εάν εμφανιστεί αυτό το φαινόμενο, μπορεί να απαιτηθεί περαιτέρω αύξηση της δόσης προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της κορτιζόλης εντός του φυσιολογικού εύρους.

Χρήση στη νόσο Cushing

Τα δεδομένα από 535 ασθενείς με νόσο Cushing που έλαβαν θεραπεία με κετοκοναζόλη, μαζί με 13 μεμονωμένες αναφορές περιστατικών, διατίθενται στη βιβλιογραφία. Στο πλαίσιο μιας αναδρομικής μελέτης που διεξήχθη σε αρκετά κέντρα της Γαλλίας, παρακολούθηθηκαν 200 ασθενείς με νόσο Cushing από το 1995 έως το 2012. Στην τελευταία επίσκεψη, 78 ασθενείς (49,3%) είχαν επιτύχει έλεγχο, 37 ασθενείς (23,4%) είχαν επιτύχει μερικό έλεγχο με τουλάχιστον 50% μείωση της UFC (χωρίς επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα) και σε 43 ασθενείς (27,2%) τα επίπεδα της UFC δεν μεταβλήθηκαν. Στην τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης, τα κλινικά σημεία βελτιώθηκαν σε 74/134 ασθενείς (55,2%), η υπέρταση σε 36/90 ασθενείς (40%), η υποκαλαιμία σε 10/26 ασθενείς (38,4%), και ο σακχαρώδης διαβήτης σε 23/39 ασθενείς (59%).

Χρήση σε έκτοπο σύνδρομο αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH)

Εξετάστηκαν τα δεδομένα από 91 ασθενείς με έκτοπο σύνδρομο ACTH που έλαβαν κετοκοναζόλη, μαζί με 18 μεμονωμένες αναφορές περιστατικών. Σε μια καναδική μελέτη, από τους 12 αξιολογήσιμους ασθενείς (σε σύνολο 15 ασθενών), οι 10 πέτυχαν μείωση των επιπέδων της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων, αλλά μόνο πέντε πέτυχαν πλήρη υποχώρηση με δόσεις κετοκοναζόλης 400 έως 1.200 mg/ημέρα. Κλινική βελτίωση όσον αφορά την υποκαλαιμία, τη μεταβολική αλκάλωση, τον σακχαρώδη διαβήτη και την υπέρταση παρατηρήθηκε ακόμη και χωρίς πλήρη ορμονική ανταπόκριση.

Χρήση σε εξαρτώμενο από ACTH σύνδρομο Cushing

Στη βιβλιογραφία διατίθενται τα δεδομένα από 17 ασθενείς με επινεφριδιακούς όγκους και από 2 ασθενείς με πρωτοπαθή οζώδη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων που έλαβαν κετοκοναζόλη, μαζί με 17 μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ασθενών με καλοήθεις ή κακοήθεις όγκους ή πρωτοπαθή οζώδη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων και 2 παιδιατρικά περιστατικά συνδρόμου McCune Albright. Στους περισσότερους ασθενείς παρατηρήθηκε βελτίωση των κλινικών

συμπτωμάτων μετά την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, σε ασθενείς με καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων, η βελτίωση του υπερκορτιζολισμού με την κετοκοναζόλη ήταν περιορισμένη σε ορισμένες περιπτώσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη βιβλιογραφία διατίθενται τα δεδομένα από 24 παιδιατρικούς ασθενείς με ενδογενές σύνδρομο Cushing που έλαβαν θεραπεία με κετοκοναζόλη, εκ των οποίων οι 16 ήταν άνω των 12 ετών και οι 8 κάτω των 12 ετών.

Η θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με κετοκοναζόλη επέτρεψε την επαναφορά των τιμών της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων σε φυσιολογικά επίπεδα και την κλινική βελτίωση, συμπεριλαμβανομένων της ανάκτησης του ρυθμού ανάπτυξης και της λειτουργίας των γονάδων, της επαναφοράς της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα, της υποχώρησης των χαρακτηριστικών του συνδρόμου Cushing και της απώλειας βάρους στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε εφήβους άνω των 12 ετών ήταν παρόμοιες με τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ενδογενές σύνδρομο Cushing.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η κετοκοναζόλη είναι μια αδύναμη διφασική δραστική ουσία και, ως εκ τούτου, χρειάζεται οξύτητα για να διαλυθεί και να απορροφηθεί. Οι μέσες ανώτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (περίπου 3,5 μg/ml) επιτυγχάνονται εντός 1 με 2 ωρών, έπειτα από μία δόση 200 mg από το στόμα μαζί με γεύμα. Η αύξηση των C_{max} και AUC είναι μεγαλύτερη από αναλογική με τη δόση. Σε σταθερή κατάσταση, αναφέρθηκαν μέσες ανώτερες συγκεντρώσεις 1,7 μg/mL έως 15,6 μg/mL για συνολικές ημερήσιες δόσεις 200 mg έως 1.200 mg.

Κατανομή

In vitro, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 99%, κατά κύριο λόγο με το κλάσμα της λευκωματίνης. Η κετοκοναζόλη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς· ωστόσο, μόνο ένα αμελητέο ποσοστό κετοκοναζόλης φτάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Βιομετασχηματισμός

Η κετοκοναζόλη μεταβολίζεται εκτενώς σε πολλούς ανενεργούς μεταβολίτες. Μελέτες *in vitro* καταδεικνύουν ότι το CYP3A4 είναι το κυριότερο ένζυμο που συμμετέχει στον μεταβολισμό της κετοκοναζόλης.

Οι κύριες εντοπισμένες οδοί μεταβολισμού είναι η οξείδωση και η αποδόμηση των δακτυλίων ιμιδαζόλης και πιπεραζίνης, η οξειδωτική Ο-απαλκυλίωση και η αρωματική υδροξυλίωση. Η κετοκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η κετοκοναζόλη επάγει τον ίδιο της τον μεταβολισμό.

Αποβολή

Η αποβολή από το πλάσμα είναι διφασική με ημιζωή 2 ώρες τις πρώτες 10 ώρες και 8 ώρες κατόπιν. Η ημιζωή της κετοκοναζόλης αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε δόσεις > 400 mg/ημέρα, έχουν αναφερθεί χρόνοι ημιζωής 3 έως 10 ωρών. Το 13% περίπου της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, με το 2 έως 4% να είναι αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω της χολής στο εντερικό σύστημα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρική

Βάσει περιορισμένων δεδομένων, οι παράμετροι φαρμακοκινητικής (AUC, C_{max} και ημιζωή) της κετοκοναζόλης για δόσεις από 5 έως 10 mg/kg/ημέρες, που αντιστοιχούν κατά προσέγγιση σε ημερήσιες δόσεις 200-800 mg, είναι παρόμοιες σε παιδιατρικό πληθυσμό και σε πληθυσμό ενηλίκων.

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Η φαρμακοκινητική της κετοκοναζόλης δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έναντι υγιών συμμετεχόντων.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη αξιολόγηση της επίδρασης της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της κετοκοναζόλης. Δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία να υποδεικνύουν την ανάγκη για ειδική προσαρμογή της δόσης για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κετοκοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας των OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 και OCT2 και σε μικρότερο βαθμό των OAT1 και BSEP. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αναστολής των διαφόρων αυτών μεταφορέων από την κετοκοναζόλη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το τοξικολογικό προφίλ της κετοκοναζόλης έχει καθοριστεί από μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και σκύλους.

Αναφέρθηκαν ευθραυστότητα των οστών και σπασμένα άκρα σε αρουραίους, τα οποία όμως δεν παρατηρήθηκαν σε άλλα είδη.

Σε συμφωνία με τη φαρμακολογική δράση της κετοκοναζόλης, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα επινεφρίδια και τις γονάδες των αρουραίων και σκύλων.

Αναφέρθηκαν αυξημένα ηπατικά ένζυμα και ιστολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ που συνίσταντο σε σχετιζόμενη με τη δόση συσσώρευση λιποφουσκίνης στα ηπατοκύτταρα σε αρουραίους και σκύλους μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση κετοκοναζόλης.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η κετοκοναζόλη αναστέλλει το ταχέως ενεργοποιούμενο στοιχείο του καρδιακού ανορθωτικού καναλιού καθυστέρησης καλίου, παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Ωστόσο, δεν καταγράφηκαν τροποποιήσεις του ΗΚΓ σε σκύλους σε ημερήσιες δόσεις έως 40 mg/kg που χορηγήθηκαν για 12 μήνες.

Η κετοκοναζόλη δεν ήταν γονιδιατοξική *in vitro* και *in vivo*. Ωστόσο, η γονιδιατοξική δυνατότητα δεν προσδιορίστηκε δεόντως για το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα στη θεραπεία του ενδογενούς συνδρόμου Cushing. Η κετοκοναζόλη δεν έχει καρκινογόνο δράση.

Σε μελέτες αναπαραγωγής, η κετοκοναζόλη επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα. Δόσεις 25 mg/kg και υψηλότερες σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους προκάλεσαν ανωμαλίες στο σπέρμα και μειωμένη γονιμότητα στους αρουραίους. Η κετοκοναζόλη σε δόσεις έως 40 mg/kg δεν είχε επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων, ενώ σε δόσεις 75 mg/kg και υψηλότερες μείωσε το ποσοστό κύησης και τον αριθμό των σημείων εμφύτευσης. Οι δόσεις 80 και 160 mg/kg ανέστειλαν την ωορρηξία σε ανώριμους αρουραίους. Με δόσεις κετοκοναζόλης 40 mg/kg/ημέρα και υψηλότερες υπάρχουν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης σε αρουραίους και κουνέλια. Οι τερατογόνες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν αφορούσαν κυρίως σκελετικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων του λαγώχειλου, της βραχυδακτυλίας, της εκτροδακτυλίας και της συνδακτυλίας. Η θεραπεία εφήβων αρουραίων επί 30 ημέρες που ξεκίνησε στην ηλικία των 21 ημερών καθυστέρησε την έναρξη της ήβης. Δεν μπορούν να αποκλειστούν επιδράσεις στην ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Σύμφωνα με μελέτες σε εγκύους αρουραίους και ινδικά χοιρίδια με ³H-ketoconazole, η κετοконаζόλη διαπερνά τον πλακούντα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άμυλο αραβοσίτου
Μονοϋδρική λακτόζη
Ποβιδόνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κολλοειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blister PVC/Alu 10 δισκίων
Μεγάλη συσκευασίας που περιέχουν 60 δισκία (6 blister με 10 δισκία).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/965/001

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19η Νοεμβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Ιούλιος 2019

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Πολυεθνικό μητρώο παρατήρησης για τη συγκέντρωση κλινικών πληροφοριών σχετικά με ασθενείς με σύνδρομο Cushing που εκτίθενται στην κετοконаζόλη (κατά προτίμηση, όπου είναι εφικτό, χρήση του υφιστάμενου Ευρωπαϊκού Μητρώου για το Σύνδρομο Cushing (ERCUSYN)) για την αξιολόγηση των σχημάτων χρησιμοποίησης του φαρμάκου και την τεκμηρίωση της ασφάλειας (π.χ. ηπατοτοξικότητα, παράταση του διαστήματος QT) και της αποτελεσματικότητας της κετοконаζόλης	Υποβολή σε ετήσια βάση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ketoconazole Esteve 200 mg δισκία
κετοконаζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg κετοконаζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από το στόμα
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/965/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ketoconazole Esteve

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ketoconazole Esteve 200 mg δισκία
κετοконаζόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ketoconazole Esteve 200 mg δισκία

κετοконаζόλη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ketoconazole Esteve και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Ketoconazole Esteve
3. Πώς να πάρετε το Ketoconazole Esteve
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ketoconazole Esteve
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ketoconazole Esteve και ποια είναι η χρήση του

Το Ketoconazole Esteve είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία κετοконаζόλη με αντικορτικοστεροειδή δράση. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ενδογενούς συνδρόμου Cushing (υπερβολική παραγωγή κορτιζόλης από τον οργανισμό) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών.

Το σύνδρομο Cushing προκαλείται από την υπερπαραγωγή μιας ορμόνης που ονομάζεται κορτιζόλη και παράγεται από τα επινεφρίδια. Το Ketoconazole Esteve μπορεί να αποκλείει τη δραστηριότητα των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της κορτιζόλης και, ως εκ τούτου, μπορεί να μειώσει την υπερπαραγωγή κορτιζόλης από τον οργανισμό σας και να βελτιώσει τα συμπτώματα του συνδρόμου Cushing.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Ketoconazole Esteve

Μην πάρετε το Ketoconazole Esteve

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κετοконаζόλη και/ή σε οποιοδήποτε αντιμυκητιασικό ιμιδαζόλης, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν είστε έγκυος.
- εάν θηλάζετε.
- εάν έχετε ιστορικό ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού.

- εάν λαμβάνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:
 - ορισμένα φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα: σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη·
 - ορισμένα φάρμακα για την καρδιά: επλερονόνη, δρονεδαρόνη, δισοπυραμίδη, φελοδιπίνη, νισολδιπίνη, ρανολαζίνη·
 - ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελονοσίας: κινιδίνη, αλοφαντρίνη·
 - ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για σοβαρές διαταραχές της ψυχικής υγείας και τη σοβαρή κατάθλιψη: πιμοζίδη, σερτινδόλη, λουρασιδόνη, κουετιαπίνη·
 - ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τις αλλεργίες: μιζολαστίνη·
 - δαβιγατράνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αποτροπή του σχηματισμού θρόμβων·
 - ορισμένα φάρμακα που βοηθούν τον ασθενή να κοιμηθεί και να αντιμετωπίσει το άγχος: τριαζολάμη, αλπραζολάμη, μιδαζολάμη (από το στόμα)·
 - ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τις κρίσεις ημικρανίας: διϋδροεργοταμίνη, εργομητρίνη (εργονοβίνη), εργοταμίνη και μεθυλεργομητρίνη (μεθυλεργονοβίνη)·
 - ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο: ιρινοτεκάνη, εβερόλιμους·
 - σιρόλιμους: χρησιμοποιείται προκειμένου να αποτρέψει την απόρριψη της μεταμόσχευσης νεφρού από τον οργανισμό σας·
 - τολβαπτάνη: χρησιμοποιείται για μια ειδική νόσο που ονομάζεται «σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης»·
 - βαρδεναφίλη σε άνδρες άνω των 75 ετών – φάρμακο για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες άνδρες·
 - ορισμένα φάρμακα για τον HIV: σακουιναβίρη/ριτοναβίρη, σακουιναβίρη·
 - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της μακροχρόνιας (χρόνιας) ηπατίτιδας C (λοιμώδης νόσος η οποία προσβάλλει το ήπαρ και οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C): Παριταπρεβίρη/Ομπιτασβίρη (ριτοναβίρη)
 - μεθαδόνη: φάρμακο για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από ναρκωτικά·
 - σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας:
 - κολχικίνη: φάρμακο για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας·
 - φεσοτεροδίνη και σολιφενακίνη: φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της υπερδραστικής ουροδόχου κύστης·
 - τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη: φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων.

Μην πάρετε το Ketoconazole Esteve εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ketoconazole Esteve.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ketoconazole Esteve.

Ηπατική νόσος

Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου. Θα πρέπει να γνωρίζετε ότι θα παρακολουθούνται τακτικά οι τιμές των ηπατικών ενζύμων σας πριν από την έναρξη της θεραπείας, μία φορά την εβδομάδα τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη του Ketoconazole Esteve και, κατόπιν, μία φορά τον μήνα επί 6 μήνες λόγω του κινδύνου σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Οι τιμές αυτές θα ελεγχθούν ξανά εάν ο γιατρός σας αυξήσει την ημερήσια δόση κετοконаζόλης που λαμβάνετε. **Θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία και να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε αδιαθεσία ή εμφανίσετε συμπτώματα όπως απώλεια όρεξης, ναυτία, εμετό, κόπωση, ίκτερο, κοιλιακό πόνο ή σκουρόχρωμα ούρα.**

Ειδικό δοσολογικό σχήμα

Εάν λαμβάνετε θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή μαζί με τη θεραπεία Ketoconazole Esteve, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας ενημερώσει για το πώς μπορείτε να προσαρμόξετε τη δόση της

θεραπείας υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή εάν έχετε στρες ή πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή παρουσιάζετε λοίμωξη. Επιπλέον, θα πρέπει να λάβετε κάρτα έκτακτης ανάγκης και σετ γλυκοκορτικοειδών επείγουσας ανάγκης.

Λειτουργία των επινεφριδίων

Η λειτουργία των επινεφριδίων σας θα παρακολουθείται σε τακτά διαστήματα, καθώς αυτή είναι η τυπική φροντίδα στο πλαίσιο της παρακολούθησης της θεραπείας για το σύνδρομο Cushing και μπορεί να εμφανιστεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα όπως αδυναμία, κόπωση, απώλεια όρεξης, ναυτία, εμετό ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Καρδιακή νόσος

Το Ketoconazole Esteve μπορεί να μεταβάλλει τον ρυθμό που χτυπά η καρδιά σας, κάτι που μπορεί να είναι σοβαρό. **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν έχετε αίσθημα παλμών ή εμφανίσετε ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας.**

Συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις/αυτοάνοσες διαταραχές

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πάσχετε από αυτοάνοση διαταραχή. Θα σας παρακολουθεί στενά.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω της έλλειψης δεδομένων στους εν λόγω ασθενείς.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και το Ketoconazole Esteve

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Ketoconazole Esteve (βλ. παράγραφο 2).** Ζητήστε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας περισσότερες πληροφορίες εάν λαμβάνετε το Ketoconazole Esteve με άλλα φάρμακα.

Στα φάρμακα που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το Ketoconazole Esteve περιλαμβάνονται τα εξής:

- πασιρεοτίδη, ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας υποομάδας συμπτωμάτων του συνδρόμου Cushing, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακές διαταραχές·
- φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα και προλαμβάνουν τη δημιουργία θρόμβων στο αίμα: ριβαροξαβάνη, απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, σιλοσταζόλη, βαρφαρίνη και άλλα κουμαρινικά φάρμακα·
- φάρμακα για τον HIV όπως μαραβιρόκη, ινδιναβίρη, νεβιραπίνη, ριτοναβίρη·
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο όπως αλκαλοειδή της vinca, βουσουλφάνη, δοσεταξέλη, ερλοτινίμη, ιματινίμη, δασατινίμη, σουνιτινίμη, λαπατινίμη, νιλοτινίμη, βορτεζομίμη, πακλιταξέλη, βινκριστίνη, βινβλαστίνη, καμποζαντινίμη, νταμπραφενίμη, καμπαζιταξέλη, κριζοτινίμη, ιμπρουτινίμη·
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων: ριφαμπουτίνη, τελιθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, κλαριθρομυκίνη, ισαβουκοναζόλη·
- ορισμένα αντιδιαβητικά: ρεπαγλινίδη, σαξαγλιπτίνη, τολβουταμίδη·
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών: βουσπιρόνη, αριπιπραζόλη, αλοπεριδόλη, ρεβοξετίνη, ρισπεριδόνη·
- ορισμένα φάρμακα για την καρδιά: βεραπαμίλη, διγοξίνη, ναδολόλη, αλισκιρένη·
- ορισμένα αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη·
- ορισμένα γλυκοκορτικοειδή, όπως βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη, δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, κικλεσονίδη·
- ορισμένα ισχυρά αναλγητικά (ναρκωτικά), όπως αλφεντανίλη, φεντανύλη, βουπρενορφίνη (ένεση και υπογλώσσια), οξυκωδόνη·
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμετού: δομπεριδόνη, απρεπιτάντη·

- ναλοξεγκόλη (φάρμακο για τη θεραπεία της δυσκοιλιότητας που προκαλείται ειδικά από ισχυρά αναλγητικά φάρμακα)·
- σολιφенаκίνη, φεσοτεροδίνη σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας·
- άλλα φάρμακα: σιλδεναφίλη, τολτεροδίνη, μιτοτάνη, πραζικουαντέλη, ελετριπτάνη, σαλμετερόλη, βοσεντάνη, μιδαζολάμη (με ένεση), ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη, τεμισιρόλιμους, σινακαλσέτη, τακρόλιμους, εβαστίνη, κυκλοσπορίνη, κολχικίνη.

Δεν πρέπει να λαμβάνετε αντιόξινα (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου) ή άλλα φάρμακα για δυσπεψία που σχετίζεται με οξέα για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του Ketoconazole Esteve (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Το Ketoconazole Esteve με οινοπνευματώδη

Δεν θα πρέπει να καταναλώνονται οινοπνευματώδη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κετοконаζόλη.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην θηλάζετε το μωρό σας εάν λαμβάνετε Ketoconazole Esteve.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Έχει αναφερθεί ζάλη ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ketoconazole Esteve. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν παρουσιάζετε αυτά τα συμπτώματα.

Το Ketoconazole Esteve περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας σάς έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Ketoconazole Esteve

Η έναρξη και η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται από ενδοκρινολόγο.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκειά της προκειμένου ο γιατρός σας να εντοπίζει πιθανές μη φυσιολογικές τιμές και να μετρά τα επίπεδα της κορτιζόλης. Η δόση θα προσαρμόζεται στην κατάστασή σας με σκοπό την επαναφορά των τιμών της κορτιζόλης σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι συνήθως 600 mg την ημέρα και λαμβάνεται από το στόμα (3 δισκία την ημέρα χωρισμένα σε 3 επιμέρους δόσεις). Για την επαναφορά των τιμών της κορτιζόλης σε φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να απαιτηθεί ημερήσια δόση από 400 mg την ημέρα (2 δισκία) έως 1.200 mg την ημέρα (6 δισκία) λαμβανόμενα από το στόμα και μοιρασμένα σε 2 με 3 επιμέρους δόσεις.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ketoconazole Esteve από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ketoconazole Esteve από αυτήν που σας έχει συνταγογραφηθεί, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ketoconazole Esteve

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη δόση αυτή αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, ακολουθήστε το τακτικό

πρόγραμμά σας όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Μην αλλάζετε μόνος/-η σας τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ketoconazole Esteve

Εάν διακόψετε τη θεραπεία σας με Ketoconazole Esteve, τα επίπεδα της κορτιζόλης σας ενδέχεται να αυξηθούν και πάλι και τα συμπτώματά σας να επανέλθουν. Συνεπώς, μην σταματήσετε να παίρνετε το Ketoconazole Esteve εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ηπατικά προβλήματα εμφανίζονται σπάνια (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους).

Σταματήστε να παίρνετε το Ketoconazole Esteve και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα παρακάτω:

- μεγάλης διάρκειας σοβαρό πονοκέφαλο ή θολή όραση·
- σοβαρή απώλεια όρεξης (ανορεξία)·
- απώλεια βάρους·
- ναυτία ή εμετό·
- ασυνήθιστη κόπωση ή πυρετό·
- πόνο στο στομάχι·
- αδυναμία στους μύες·
- κίτρινη χροιά στο δέρμα ή στο άσπρο του ματιού·
- ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα ή ανοιχτόχρωμα κόπρανα.

Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι συχνή και μπορεί να είναι σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Το Ketoconazole Esteve μπορεί να μειώσει προσωρινά τις ορμόνες που παράγουν τα επινεφρίδιά σας (κορτιζόλη) κάτω από τα φυσιολογικά όρια, αλλά ο γιατρός σας θα το διορθώσει αυτό χρησιμοποιώντας την κατάλληλη ορμονική θεραπεία ή προσαρμόζοντας τη δόση του Ketoconazole Esteve. Θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα όπως αδυναμία, κόπωση, απώλεια όρεξης, ναυτία, εμετό ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- | | |
|-------------------|--|
| • Ναυτία | • Διάρροια |
| • Κοιλιακός πόνος | • Δερματικές αντιδράσεις (κνησμός, εξάνθημα) |
| • Εμετός | |

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- | | |
|--|------------------------------------|
| • Αλλεργικές αντιδράσεις που μπορούν, σπάνια, να είναι σοβαρές | • Πονοκέφαλος |
| • Μεταβολή των εργαστηριακών δεικτών | • Ζάλη |
| • Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων | • Υπνηλία |
| | • Δερματικές αντιδράσεις (κνίδωση) |

- Τριχόπτωση
- Κόπωση

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

- Πυρεξία (πυρετός)

Ανεπιθύμητες ενέργειες των οποίων η συχνότητα δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Αϋπνία • Νευρικότητα • Δυσανεξία στο αλκοόλ • Απώλεια όρεξης ή αυξημένη όρεξη • Πονοκέφαλος • Αίσθημα μουδιάσματος ή τσιμπήματος • Αποστροφή για το φως • Αιμορραγία από τη μύτη • Δυσπεψία (προβλήματα πέψης) • Μετεωρισμός • Αποχρωματισμός της γλώσσας • Ξηροστομία • Αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης • Ερυθρότητα, ξηρότητα, κνησμός του δέρματος • Φωτοευαισθησία (αύξηση της αντίδρασης στην ηλιακή ακτινοβολία: ερυθρότητα, κνησμός, εξάνθημα) | <ul style="list-style-type: none"> • Μυαλγία (πόνος στους μύες) • Αρθραλγία (πόνος στις αρθρώσεις) • Διαταραχές της περιόδου • Αζωοσπερμία (απουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα) • Στυτική δυσλειτουργία • Γυναικομαστία (αύξηση του ιστού του μαστού στους άνδρες) • Περιφερικό οίδημα (πρήξιμο στα άκρα) • Αίσθημα κακουχίας • Έξαψη • Παροδική μείωση της τεστοστερόνης, μιας ανδρικής ορμόνης (ανδρογόνο) που παράγεται από τον οργανισμό, κατά κύριο λόγο στους όρχεις |
|--|--|

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ketoconazole Esteve

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου blister μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ketoconazole Esteve

- Η δραστική ουσία είναι η κετοконаζόλη. Κάθε δισκίο περιέχει 200 χιλιοστόγραμμα κετοконаζόλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι το άμυλο αραβοσίτου, η μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2), η ποβιδόνη, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, το κολλοειδές πυρίτιο και το στετατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του Ketoconazole Esteve και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ketoconazole Esteve διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 60 δισκία.
Το δισκίο είναι υπόλευκο προς υποκίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, διαμέτρου 10 mm.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

ή

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.