

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ketoconazole HRA 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg ketokonasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 19 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kollakasvalge kuni kreemikas, ümar, läbimõõduga 10 mm, kaksikkumer

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ketoconazole HRA on näidustatud endogeense Cushingi sündroomi raviks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noortel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja jälgima endokrinoloogid või sisearstid, kellel on biokeemiliste reaktsioonide jälgimiseks sobivad vahendid, kuna annust tuleb kortisooli taseme normaliseerumise alusel patsiendi ravivajadusele vastavalt reguleerida.

Annustamine

Algannus

Täiskasvanute ja noorte soovituslik algannus on 400...600 mg/ööpäev suukaudselt, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks, ning seda annust võib suurendada kiiresti väärtuseni 800...1200 mg/ööpäev, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks.

Ravi alustamisel tuleb iga mõne päeva/nädala tagant kontrollida vaba kortisooli 24 h taset uriinis.

Annuse reguleerimine

Ketokonasooli igapäevast annust tuleb iga individuaalse patsiendi puhul regulaarselt kohandada eesmärgiga normaliseerida vaba kortisooli taset uriinis ja/või plasma kortisoolitaset.

- Kui patsient annust talub, võib kaaluda annuse suurendamist 200 mg/ööpäev iga 7...28 päeva järel juhul, kui vaba kortisool uriinis ja/või plasma kortisoolitase on tavavahemikust suuremad.

- Tavapärase kortisoolitaseme taastamiseks võib olla vajalik suukaudselt võetav 2...3 väiksemaks annuseks jagatud säilitusannus 400 mg/ööpäev kuni maksimaalse annuseni 1200 mg/ööpäev. Enamikus väljaannetes varieerus säilitusannus vahemikus 600...800 mg/ööpäev.
- Pärast ketokonasooli efektiivse annuse saavutamist võib vaba kortisooli taset uriinis ja/või plasma kortisoolitaset jälgida iga 3...6 kuu järel (vt lõik 4.4).
- Neerupealiste puudulikkuse korral ja juhu raskusastmest sõltuvalt tuleb ketokonasooli annust vähendada vähemalt 200 mg/ööpäev või ravi ajutiselt katkestada ja/või lisada ravi kortikosteroididega kuni juhu lahenemiseni. Seejärel võib ketokonasooli manustamist väiksemas annuses uuesti alustada (vt lõik 4.4).
- Kui soovitakse ravistrateegiat muuta (nt operatsiooni vajadusel), võib ravi ketokonasooliga lõpetada järsult ilma annuse järkjärgulise vähendamise vajaduseta.

Maksafunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist on kohustuslik teha järgmist:

- mõõta maksaensüümide (ASAT, ALAT, gamma GT ja aluseline fosfataas) ja bilirubiini taset;
- teavitada patsiente hepatotoksilisuse ohust, sealhulgas vajadusest viivitamatult ravi peatada ja oma arstiga ühendust võtta, kui nad end halvasti tunnevad või kui tekivad sümptomid nt anoreksia, iiveldus, oksendamine, väsimus, ikterus, kõhuvalu või uriini tumenemine. Nende sümptomite tekkel tuleb ravi viivitamatult katkestada ja teha maksafunktsiooni analüüsid.

Ketokonasooli teadaoleva hepatotoksilisuse tõttu ei tohi ravi alustada patsientidel, kelle maksaensüümide tase ületab normi ülempiiri kaks korda või rohkem (vt lõik 4.3).

Ravi ajal:

- tuleb rakendada hoolikat kliinilist järelkontrolli;
- tuleb regulaarselt mõõta maksaensüümide (ASAT, ALAT, gamma GT ja aluseline fosfataas) aktiivsust ja bilirubiini taset:
 - o ühe kuu jooksul pärast ravi alustamist iganädalaselt;
 - o seejärel 6 kuu jooksul igakuiselt;
 - o pärast annuse suurendamist ühe kuu jooksul iganädalaselt.

Kui maksaensüümide aktiivsuse tõus on normi ülempiiriga võrreldes alla kolme korra, tuleb maksafunktsiooni analüüsi teha tihedamini ja ööpäevast annust vähendada vähemalt 200 mg võrra.

Kui maksaensüümide aktiivsuse tõus on normi ülempiiriga võrreldes kolm korda või rohkem, tuleb ketokonasooli manustamine viivitamatult katkestada ja raske hepatotoksilisuse ohu tõttu ei tohi seda uuesti alustada. Hepatiidi kliiniliste sümptomite tekkel tuleb ketokonasooli ravi viivitamatult katkestada.

Pikaajalise ravi korral (üle 6 kuu):

Kuigi hepatotoksilisust täheldatakse tavaliselt ravi alustamisel ja ravi esimese kuue kuu jooksul, tuleb maksaensüüme jälgida meditsiiniliste kriteeriumide kohaselt. Kui annust suurendatakse pärast esimest kuut ravikuud, tuleb ettevaatusabinõuna korrata maksaensüümide analüüsi iga nädal ühe kuu jooksul.

Annustamisrežiimid säilitusravi korral

Järgnevat säilitusravi võib rakendada ühel viisil järgmisest kahest.

- Ainult blokeerimise režiim: ketokonasooli säilitusannust võib jätkata vastavalt ülalkirjeldatule.
- Blokeerimise ja asendamise režiim: ketokonasooli säilitusannust tuleb 200 mg võrra täiendavalt suurendada ja lisada tuleb samaaegne asendusravi kortikosteroididega (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Andmed ketokonasooli kasutamise kohta üle 65-aastasel patsientidel on piiratud, aga puuduvad tõendid, et nende patsientide puhul oleks annuse spetsiifiline reguleerimine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kuigi andmed on piiratud, ei erine ketokonasooli farmakokineetika neerupuudulikkusega patsientide korral tervete patsientidega võrreldes olulisel määral ja selle populatsiooni puhul ei ole annuse spetsiifiline reguleerimine vajalik.

Maksakahjustus

Ketokonasool on vastunäidustatud ägeda või kroonilise maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3). Ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel maksaensüümide aktiivsus on 2 korda kõrgem normi ülemisest piirist.

Lapsed

Ketoconazole HRA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- Ülitundlikkus mis tahes imidasooli sisaldava seenevastase ravimi suhtes;
- Äge või krooniline maksahaigus ja/või maksaensüümide aktiivsus ravieelselt kaks korda või rohkem üle normi ülempiiri (vt lõigud 4.2 ja 4.4);
- Rasedus (vt lõik 4.6);
- Imetamine (vt lõik 4.6);
- Kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QTc pikenemine;
- Samaaegne ravi mis tahes ravimiga järgmistest, mis võivad tekitada koostoimeid ja viia potentsiaalselt eluohtlike kõrvaltoimeteeni (vt lõik 4.5):
 - o CYP3A4 metaboliseeritud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, atorvastatiin ja lovastatiin), kuna nendega kaasneb suurenenud oht skeletilihaste toksilisuseks, sh rabdomüolüüsiks;
 - o eplerenoon, kuna sellega kaasneb suurenenud oht hüperkaleemiaks ja hüpotensiooniks;
 - o ained, mille plasmakontsentratsioonid võivad tõusta ja millel on QT-aja pikendamise potentsiaal (metadoon, disopüramiid, kvinidiin, dronedaroon, pimosiid, sertindool, sakvinaaviir (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas), ranolasiin, misolastiin, halofantriin);
 - o dabigatraan, suurenenud veritsusohu tõttu;
 - o triasolaam, suukaudne midasolaam ja alprasolaam, võimaliku sedatsiooni pikendamise või süvenemise ja hingamisdepressiooni tõttu;
 - o ergotalkaloidid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin (ergonoviin), ergotamiin ja metüülergometriin (metüülergonoviin)), kuna nendega kaasneb ergotismi ja muude tõsiste vasospastiliste kõrvaltoimete oht;
 - o lurasidoon;

- kvetiapiin, kuna sellega kaasneb suurenenud toksilisuse oht;
- telitromütsiin ja klaritromütsiin raske neerukahjustusega patsientidel, kuna nendega kaasneb hepatotoksilisuse ja QT-intervalli pikenemise oht;
- felodipiin, nisoldipiin, kuna nendega kaasneb turse ja südame paispuudulikkuse tekke suurenenud oht;
- kolhitsiin neerupuudulikkusega patsientidel, kuna sellega kaasneb tõsiste kõrvaltoimete oht;
- irinotekaan, kuna selle ravimi metaboliseerumine muutub;
- everoliimus, siroliimus (tuntud ka nimega rapamütsiin), kuna nende ravimite plasmakontsentratsioonid muutuvad;
- vardenafiil üle 75-aastastel meestel, kuna sellega kaasneb kõrvaltoimete suurenenud oht;
- paritapreviir/ombitasviir (ritonaviir), kuna nendega kaasneb kõrvaltoimete suurenenud oht;
- fesoterodiin ja solifenatsiin neerukahjustusega patsientidel;
- tolvaptaan, mida kasutatakse spetsiifilise haiguse korral, mida nimetatakse antidiureetilise hormooni liigõrjustuse sündroomiks.

Ülaltoodud loetelu ketokonasooliga koostoimeid avaldada ja eluohtlike reaktsioonideni viia võivatest ühenditest ei ole ammendav.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsiooni jälgimine

Kõigi ketokonasooli saavate patsientide maksaensüümide taset tuleb jälgida. Tõsise maksatoksisilisuse ohu tõttu on vajalik patsientide hoolikas järelkontroll (vt lõik 4.2).

Neerupealiste funktsiooni jälgimine

Neerupealiste funktsiooni tuleb regulaarselt jälgida, kuna ravi ajal võib tekkida neerupealiste puudulikkus kortisooli suhtelise puudulikkuse tingimustes glükokortikoidide suurenenud vajaduse tagajärjel (nt stressi, operatsiooni või infektsiooni korral); ja/või ketokonasooliga üleravimise tõttu (ainult blokeerimise režiimiga ravitud patsientidel); või ebapiisava glükokortikoidasendusravi tõttu (blokeerimise ja asendamise režiimiga ravitud patsientidel). Vähemalt ühe nädala jooksul pärast ketokonasooliga ravi alustamist ning seejärel regulaarselt tuleb jälgida kortisooli taset seerumis või plasmas ja/või süljes ja/või vaba kortisooli taset uriinis. Kui kortisooli tase seerumis/plasmas või vaba kortisooli tase uriinis on normaliseerunud või sihtväärtusele lähedal ja ketokonasooli efektiivne annus on saavutatud, võib tasemeid jälgida iga 3...6 kuu tagant (teavet annuse reguleerimise kohta neerupealiste puudulikkuse korral vt lõik 4.2).

Kõiki patsiente tuleb jälgida ja teavitada hüpokortisolismiga seostatud sümptomite suhtes (nt nõrkus, väsimus, anoreksia, oksendamise, kaalu langus, hüpotensioon, hüponatreemia, hüperkaleemia ja/või hüpopglükeemia).

Kui kliinilised sümptomid viitavad neerupealiste puudulikkusele, tuleb mõõta kortisooli taset ja ravi ketokonasooliga ajutiselt katkestada või annust vähendada ning vajadusel alustada kortikosteroididega asendusravi. Seejärel võib ravi ketokonasooliga uuesti alustada väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Blokeerimise ja asendamise režiim

Blokeerimise ja asendamise režiimiga ravitud patsiente tuleb õpetada oma glükokortikoidasendusravi annust stressi korral reguleerima (vt lõik 4.2). Lisaks tuleb neile anda erakorraliste juhtude kaart ja erakorraline glükokortikoidide komplekt.

QTc intervalli jälgimine

Soovitav on jälgida mõju QTc intervallile. EKG tuleb teha järgmistel juhtudel:

- enne ravi alustamist ketokonasooliga;
- ühe nädala jooksul ravi alustamisest;
- seejärel vastavalt kliinilistele näidustustele.

QTc intervalli teadaolevalt suurendavate ravimite (vt lõik 4.5) koosmanustamise korral on soovitatav jälgida EKG-d.

Kontratseptsioon

Naistele tuleb edastada põhjalik teave rasestumisvastaste meetmete kohta. Minimaalne nõue on, et kõik rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.6).

Maohappesuse vähenemine

Maohappesuse vähenemine mõjutab imendumist. Hapet neutraliseerivaid ravimeid (nt alumiiniumhüdroksiid) ei tohi manustada vähemalt kahe tunni jooksul pärast ketokonasooliga ravi alustamist. Akloorhüdrüa patsientidel, nt mõned AIDS-iga patsiendid ja happesekretsiooni supressoreid (nt H₂-antagoniste, prootonpumba inhibiitoreid) saavad patsiendid, on soovitatav võtta ketokonasooli koos happelise joogi, näiteks koolajoogi või apelsinimahlaga.

Kui kaasuvate ravimite hulka lisatakse või eemaldatakse happesekretsiooni supressoreid, tuleb ketokonasooli annust kortisooli tasemele vastavalt reguleerida.

Ravimite võimalikud koostoimed

Ketokonasoolil on kõrge potentsiaal kliiniliselt oluliste ravimite koostoimete tekkeks.

Ketokonasooli metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 kaudu. Ensüümi CYP3A4 tugevate indutseerijate koosmanustamine võib vähendada ketokonasooli biosaadavust. Ketokonasooliga ravi alustamisel tuleb vaadata üle kaasuvad ravimid, kuna ketokonasool on teadaolev tugev CYP3A4 inhibiitor. Kaasuvast kasutatavate ravimite infolehel tuleb lugeda soovitusi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise kohta.

Ketokonasooli on CYP3A4 tugev inhibiitor: CYP3A4 inhibeerimine ketokonasooli poolt võib suurendada paljude selle ensümaatilise süsteemi teel metaboliseeritavate ravimite mõju patsiendile (vt lõik 4.5).

Ketokonasool on ka P-gp tugev inhibiitor: P-gp inhibeerimine ketokonasooli poolt võib suurendada ravimite, mis on P-gp substraadid (vt lõik 4.5), mõju patsiendile.

CYP3A4 poolt metaboliseeritavad ja/või QT-intervalli teadaolevalt pikendavad P-gp substraadid võivad olla vastunäidustatud või mitte soovitatud sõltuvalt täheldatud või eeldatud koostoimest ketokonasooliga (st plasmakontsentratsiooni, AUC, ravimite C_{max} suurenemine) ja ravimite teadaolevatest terapeutilistest vahemikest. Mõned kombinatsioonid võivad suurendada ventrikulaarsete tahhüarütmiate, sh potentsiaalselt eluohtliku rütmihäire *torsade de pointes*'i ohtu (vt lõik 4.5 tabel 1 „Koostoimed ja soovitusid koosmanustamiseks“).

Kasutamine koos hepatotoksiliste ravimitega

Ketokonasooli ja teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite (nt parasetamool) koosmanustamist ei soovitata, kuna kombinatsioon võib suurendada maksakahjustuse ohtu.

Kasutamine koos pasireotiidiga

Ketoconazole HRA ja pasireotiidi koosmanustamist ei soovitata, kuna kombinatsioon võib viia QT intervalli pikenemiseni teadaolevate südame rütmihäiretega patsientidel (vt lõik 4.5).

Samaaegsed põletikulised/autoimmuunhaigused

Pärast Cushingi sündroomi remissiooni, sh pärast ravi ketokonasooliga, on teatud põletikuliste/autoimmuunhaiguste süvenemisest või tekkest. Cushingi sündroomi ja kaasuva põletikulise/autoimmuunhaigusega patsiente tuleb jälgida pärast kortisoolitaseme normaliseerumist ketokonasooli korral.

Alkohol

Patsientidel tuleb soovitada hoiduda alkoholi tarbimisest ravi ajal (vt lõik 4.5).

Hoiatus abiainete kohta

See ravim sisaldab laktoosi.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, totaalse laktaasipuudulikkuse või glükoosegalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohiks seda ravimit manustada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi ravimitega, mis on ketokonasooliga ravi ajal vastunäidustatud ja võivad viia potentsiaalselt eluohtlike kõrvaltoimeteeni:

- o CYP3A4 metaboliseeritud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nt simvastatiin, atorvastatiin ja lovastatiin), kuna nendega kaasneb suurenenud oht skeletilihaste toksilisuseks, sh rabdomüolüüsiks;
- o eplerenoon, kuna sellega kaasneb suurenenud oht hüperkaleemiaks ja hüpotensiooniks;
- o ained, mille plasmakontsentratsioonid võivad tõusta ja millel on QT-aja pikendamise potentsiaal (metadoon, disopüramiid, kvinidiin, dronedaroon, pimosiid, sertindool, sakvinaaviir (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas), ranolasiin, misolastiin, halofantriin);
- o dabigatraan, suurenenud veritsusohu tõttu;
- o triasolaam, suukaudne midasolaam ja alprasolaam, võimaliku sedatsiooni pikendamise või süvenemise ja hingamisdepressiooni tõttu;
- o ergotalkaloidid (nt dihidroergotamiin, ergometriin (ergonoviin), ergotamiin ja metüülergometriin (metüülergonoviin)), kuna nendega kaasneb ergotismi ja muude tõsiste vasospastiliste kõrvaltoimete oht;
- o lurasidoon;
- o kvetiapiin, kuna sellega kaasneb suurenenud toksilisuse oht;
- o telitromütsiin ja klaritromütsiin raske neerupuudulikkusega patsientidel, kuna nendega kaasneb hepatotoksilisuse ja QT-intervalli pikendamise oht;
- o felodipiin, nisoldipiin, kuna nendega kaasneb turse ja südame paispuudulikkuse tekke suurenenud oht;
- o kolhitsiin neerupuudulikkusega patsientidel, kuna sellega kaasneb tõsiste kõrvaltoimete oht;
- o irinotekaan, kuna selle ravimi metaboliseerumine muutub;
- o everoliimus, siroliimus (tuntud ka nimega rapamütsiin), kuna nende ravimite plasmakontsentratsioonid muutuvad;
- o vardenafiil üle 75-aastastel meestel, kuna sellega kaasneb kõrvaltoimete suurenenud oht;
- o paritapreviir/ombitasviir (ritonaviir), kuna nendega kaasneb kõrvaltoimete suurenenud oht;
- o fesoterodiin ja solifenatsiin neerukahjustusega patsientidel;
- o tolvaptaan, mida kasutatakse spetsiifilise haiguse korral, mida nimetatakse antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomiks.

Ülaltoodud loetelu ketokonasooliga koostoimeid avaldada ja eluohtlike reaktsioonideni viia võivatest ühenditest ei ole ammendav.

Ketokonasooli imendumist mõjutavad ravimid

Ketokonasooli imendumist halvendavad maohappesust mõjutavad ravimid (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju ketokonasooli metabolismile

Ketokonasool metaboliseerub peamiselt tsütokroom CYP3A4 mõjul.

Ensüümindutseerivad ravimid nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, isoniasiid, nevirapiin, mitotaan ja fenütoiin võivad ketokonasooli biosaadavust olulisel määral vähendada. Ketokonasooli kasutamist koos tugevate ensüümindutseerijatega ei soovitata.

CYP3A4 tugevad inhibiitorid (nt viirusvastased ravimid nagu ritonaviir, ritonaviiriga võimendatud darunaviid ja ritonaviiriga võimendatud fosamprenaviir) võivad suurendada ketokonasooli biosaadavust; neid ravimeid tuleb ketokonasooliga koosmanustamisel kasutada ettevaatusega ja patsiente tuleb neerupealiste puudulikkuse sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Ketokonasooli annust tuleb vastavalt kohandada.

Ketokonasooli mõju teiste ravimite metabolismile

- Ketokonasool on CYP3A4 tugev inhibiitor ja võib inhibeerida selle ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite metabolismi. See võib viia nende toimete, sealhulgas kõrvaltoimete suurenemise ja/või pikenedamiseni.
- *In vitro* andmed viitavad sellele, et ketokonasool on CYP1A2 inhibiitor, kuid see ei inhibeeri oluliselt CYP2A6 ja 2E1. Kliiniliselt olulistest ketokonasooli kontsentratsioonides ei saa välistada CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 ja 2D6 inhibitsiooni.
- Ketokonasool võib inhibeerida ravimite transportimist P-gp poolt, mis võib viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.
- Ketokonasool inhibeering *in vitro* uuringutes BCRP-d (*Breast Cancer Resistance Protein* – rinnavähi resistentsuse valk). Inhibeerimise alased andmed viitavad, et väga kõrgete ketokonasooli annuste korral ei saa välistada BCRP substraatidega koostoime ohtu süsteemsel tasemel. Ketokonasool võib aga kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides olla BCRP inhibiitor soolestiku tasemel. Ketokonasooli kiiret imendumist arvestades tuleb pärast ketokonasooli manustamist BCRP substraatide manustamine lükata 2 tundi edasi.

Tabel 1. Koostoimed ja soovitused koosmanustamiseks

Ketokonasooli ja teiste ravimite koostoimed on loetletud allolevas tabelis (suurenemist tähistab sümbol „↑”, vähenemist sümbol „↓” ja muutumatuna jäämist sümbol „↔”). Allnimetatud koostoimete astmed ei ole absoluutväärtused ja võivad sõltuda manustatavast ketokonasooli annusest, st paljudest tulemustest on teatatud pärast ketokonasooli 200 mg annust ja suuremate annuste ja/või lühema annustamisintervalli korral võib oodata tugevamat koostoimet. Järgnev loetelu ketokonasooli ja teiste ravimite koostoimete kohta ei ole ammendav.

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Analgeetilised opioidid		
Metadoon	Metadooni plasmakontsentratsioon võib ↑	Vastunäidustatud tõsiste kardiovaskulaarsete sündmuste, sh QT-intervalli pikenedamise ja <i>torsades de pointes</i> 'i või respiratoorse ja kesknärvisüsteemi depressiooni võimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
Intravenoosne ja sublingvaalne buprenorfiin	Buprenorfiin: AUC: ↑ 1,5 korda C _{max} : ↑ 1,7 korda	Hoolikas jälgimine. Buprenorfiini annust tuleb kohandada.
Alfentaniil, fentanüül	Alfentaniili ja fentanüüli plasmakontsentratsioon võib ↑.	Soovitav on hoolikas jälgimine kõrvaltoimete suhtes (respiratoorne depressioon, sedatsioon). Alfentaniili ja fentanüüli annust võib olla vajalik vähendada.

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Oksükodoon	Täheldatud on oksükodooni plasmakontsentratsiooni ↑.	Hoolikas jälgimine. Oksükodooni annust võib olla vajalik reguleerida.
Antiarütmikumid		
Disopüramiid Kvinidiin	Disopüramiidi ja kvinidiini plasmakontsentratsioon võib ↑.	Vastunäidustatud tõsiste kardiovaskulaarsete sündmuste, sh QT-intervalli pikenemise ohu tõttu (vt lõik 4.3).
Dronedaroon	200 mg ketokonasooli igapäevane korduv manustamine tõstis dronedarooni plasmakontsentratsiooni 17-korda.	
Digoksiin	Digoksiini plasmakontsentratsioon võib ↑	Soovitatav on digoksiini taseme hoolikas jälgimine.
Antikoagulandid ja trombotsüüdivastased ravimid		
Dabigatraan	Dabigatraan: AUC: ↑ 2,6 korda C _{max} : ↑ 2,5 korda	Vastunäidustatud suurenenud veritsusohu tõttu (vt lõik 4.3).
Rivaroksabaan	Rivaroksabaan: AUC: ↑ 2,6 korda C _{max} : ↑ 1,7 korda	Pole soovitatav suurenenud veritsusohu tõttu.
Apiksabaan	Apiksabaan AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 1,6 korda	Pole soovitatav suurenenud veritsusohu tõttu.
Tsilostasool	Tsilostasool: AUC: ↑ 2,2 korda Tsilostasooli üldine farmakoloogiline aktiivsus suurenes ketokonasooliga koosmanustamisel 35%.	Hoolikas jälgimine. Ketoconazole HRA'ga koosmanustamisel on soovitatav tsilostasooli annus 50 mg kaks korda ööpäevas.
Varfariin ja teised kumariinilaadsed ravimid	Varfariini plasmakontsentratsioon võib ↑	Hoolikas jälgimine. Soovitatav on INR-i (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) jälgimine.
Edoksabaan	AUC: ↑ 1,8 korda C _{max} : ↑ 1,8 korda	Samaaegsel tarvitamisel tuleb edoksabaani annust vähendada, vaadake edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtet.
Antikonvulsandid		
Karbamasepiin Fenütoiin	Karbamasepiini ja fenütoiini plasmakontsentratsioon võib ↑ Oodata on ketokonasooli plasmakontsentratsiooni ↓. (CYP3A ensüümi indutseerimine)	Pole soovitatav. (Vt ka „Teiste ravimite mõju Ketoconazole HRA metabolismile“.)
Diabeedivastased ravimid		
Repagliniid	Repagliniid: AUC: ↑ 1,2 korda C _{max} : ↑ 1,2 korda	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla repagliniidi annuse reguleerimine.
Saksagliptiin	Saksagliptiin: AUC: ↑ 2,5 korda C _{max} : ↑ 1,6 korda Seostatud aktiivse metaboliidi vastavate väärtuste langusega.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla saksagliptiini annuse reguleerimine.

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Tolbutamiid	Tolbutamiid: AUC: ↑ 1,7 korda	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla tolbutamiidi annuse reguleerimine.
Infektsioonivastased ravimid		
Rifabutiin Rifampitsiin Isoniasiid	Rifabutiini plasmakontsentratsioon võib ↑. Oodata on ketokonasooli plasmakontsentratsiooni ↓. (CYP3A4 ensüümi indutseerimine)	Pole soovitatav. (Vt ka „Teiste ravimite mõju Ketoconazole HRA metabolismile“.)
Telitromütsiin Klaritromütsiin	Telitromütsiin: AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 1,5 korda Klaritromütsiini plasmakontsentratsioon võib ↑.	Pole soovitatav. Vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidel, kuna sellega kaasneb QT-intervalli pikenemise ja tõsiste maksaga seotud kõrvaltoimete oht (vt lõik 4.3).
Isavukonasool	AUC: ↑ 5 korda C _{max} : ↑ 1,1 korda	Pole soovitatav suurenenud isavukonasooli kõrvaltoimete tekke ohu tõttu, vaadake isavukonasooli ravimi omaduste kokkuvõtet.
Prasikvanteel	Täheldatud on prasikvanteeli plasmakontsentratsiooni ↑.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla prasikvanteeli annuse reguleerimine.
Migreenivastased ravimid		
Ergotalkaloidid nagu dihidroergotamiin, ergometriin (ergonoviin), ergotamiin, metüülergometriin (metüülergonoviin)	Ergotalkaloidide plasmakontsentratsioon võib ↑.	Vastunäidustatud ergotismi ja teiste tõsiste vasospastiliste kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3).
Eletriptaan	Eletriptaan: AUC: ↑ 5,9 korda C _{max} : ↑ 2,7 korda	Pole soovitatav.
Antineoplastilised ained		
Irinotekaan	Irinotekaan: AUC: ↑ 2,1 korda	Vastunäidustatud, kuna selle ravimi metaboliseerumine muutub (vt lõik 4.3).

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Sunitiniib Dasatiniib Lapatiniib Nilotiniib Erlotiniib Dabrafeniib Kabosantiniib	Sunitiniib AUC: ↑ 1,5 korda C _{max} : ↑ 1,5 korda Lapatiniib: AUC: ↑ 3,6 korda Nilotiniib: AUC: ↑ 3,0 korda Erlotiniib: AUC: ↑ 1,9 korda C _{max} : ↑ 1,7 korda Dasatiniib Täheldatud on dasatiniibi plasmakontsentratsiooni ↑ Dabrafeniib AUC: ↑ 1,7 korda C _{max} : ↑ 1,3 korda Kabosantiniib AUC: ↑ 1,4 korda C _{max} : ↔	Pole soovitatav, kuna on oht nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemiseks ja QT-intervalli pikenemiseks.
Ibrutiniib	Ibrutiniib: AUC: ↑ 24 korda C _{max} : ↑ 29 korda	Pole soovitatav, kuna see võib põhjustada ibrutiniibiga seotud toksilisuse tõusu.
Krisotiniib	Krisotiniib AUC: ↑ 3,2 korda C _{max} : ↑ 1,4 korda	Pole soovitatav QT-intervalli pikenemise ja tõsiste maksakõrvaltoimete ohu tõttu. Samaaegsel tarvitamisel QT-intervalli pikenemise jälgimine.
Bortesomiib Busulfaan Dotsetakseel Imatiniib Kabasitakseel	Bortesomiib: AUC: ↑ 1,4 korda Imatiniib: AUC: ↑ 1,4 korda C _{max} : ↑ 1,3 korda Täheldatud on dotsetakseeli plasmakontsentratsiooni ↑. Busulfaani plasmakontsentratsioon võib ↑. Kabasitakseel AUC: ↑ 1,3 korda	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla iga ravimi annuse reguleerimine.
Paklitakseel	Paklitakseel: Paklitakseeli kontsentratsiooni plasmakontsentratsioon ei muutunud. Albumiiniga seotud mikroosakesi ei uuritud.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla paklitakseeli annuse reguleerimine.
Vinkristiin, vinblastiin (vinka alkaloidid)	Vinka alkaloidide plasmakontsentratsioon võib ↑-	Hoolikas jälgimine, kuna see võib põhjustada kõrvaltoimete varasemat teket ja/või suuremat raskusastet.
Antipsühhootikumid, anksiolüütikumid ja hüpnootikumid		
Triasolaam Alprasolaam Suukaudne midasolaam	AUC: täheldatud on ↑. C _{max} : täheldatud on ↑.	Vastunäidustatud sedatsiooni võimaliku pikenemise või süvenemise ja respiratoorse depressiooni ohu tõttu (vt lõik 4.3).

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Lurasidoon	Lurasidoon: AUC: ↑ 9 korda C _{max} : ↑ 6 korda	Vastunäidustatud kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3).
Pimosiid	Pimosiidi plasmakontsentratsioon võib ↑.	Vastunäidustatud tõsiste kardiovaskulaarsete sündmuste, sh QT-intervalli pikenemise ohu tõttu (vt lõik 4.3).
Sertindool	Sertindooli plasmakontsentratsiooni võib ↑.	Vastunäidustatud QT-intervalli pikenemise ohu tõttu (vt lõik 4.3).
Kvetiapiin	Kvetiapiin: AUC: ↑ 6,2 korda C _{max} : ↑ 3,4 korda	Vastunäidustatud, kuna võib suurendada kvetiapiiniga seotud toksilisust (vt lõik 4.3).
Haloperidool	Haloperidooli plasmakontsentratsioon võib ↑.	Pole soovitatav QT-intervalli pikenemise ja ekstrapüramidaalsete sümptomite suurenenud ohu tõttu. Haloperidooli annust võib olla vajalik vähendada.
Reboksetiin	Reboksetiin: AUC: ↑ 1,5 korda mõlema enantiomeeri puhul	Pole soovitatav reboksetiini kitsa terapeutilise vahemiku tõttu
Intravenoosne midasolaam	Midasolaam: AUC: ↑ 1,6 korda	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla intravenoosse midasolaami annuse reguleerimine.
Buspiroon	Buspirooni plasmakontsentratsioon võib ↑.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla buspirooni annuse reguleerimine.
Aripiprasool	Aripiprasool AUC: ↑ 1,6 korda C _{max} : ↑ 1,4 korda	Hoolikas jälgimine. Aripiprasooli annust tuleks vähendada ligikaudu pooleni ettekirjutatud annusest.
Risperidoon	Risperidooni AUC võib ↑.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla risperidooni annuse reguleerimine.
<i>Vürusevastased ravimid</i>		
Sakvinaaviir (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas)	Sakvinaaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonasool AUC: ↑ 2,7 korda C _{max} : ↑ 1,5 korda (CYP3A4 ensüümi inhibeerimine ritonaviiri poolt)	Vastunäidustatud QT-intervalli pikenemise ohu tõttu (vt lõik 4.3).

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Paritapreviir/Ombitasviir (ritonaviir)	Paritapreviir: AUC: ↑ 2,2 korda C _{max} : ↑ 1,7 korda Ombitasviir: AUC: ↑ 1,3 korda C _{max} : ↔ Ketokonasool: AUC: ↑ 2,1 korda C _{max} : ↑ 1,1 korda t _{1/2} : ↑ 4 korda	Vastunäidustatud kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3).
Nevirapiin	Ketokonasool: AUC: ↓ 0,28 korda C _{max} : ↓ 0,56 korda Nevirapiin: plasmatasemed: ↑ 1,15...1,28 korda, võrreldes varasemate kontrollidega (CYP3A ensüümi indutseerimine)	Pole soovitatav.
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 5 korda C _{max} : ↑ 3,4 korda	Hoolikas jälgimine. Maraviroki annust tuleb vähendada väärtuseni 150 mg kaks korda ööpäevas.
Indinaviir	Indinaviir (600 mg kolm korda ööpäevas): AUC= 0,8 korda C _{min} : ↑ 1,3 korda (Asjakohane vaid indinaviiri annuse 800 mg kolm korda ööpäevas puhul)	Hoolikas jälgimine. Kaaluda tuleb indinaviiri annuse vähendamist väärtuseni 600 mg iga 8 tunni järel.
Ritonaviir	Ketokonasool: AUC: ↑ 3,4 korda C _{max} : ↑ 1,6 korda (CYP3A ensüümi inhibeerimine)	Kaaluda tuleb ketokonasooli annuse vähendamist, kui seda koosmanustatakse ritonaviiriga annustades kui antiretroviraalne aine või farmakokineetiline parendaja. (Vt ka „Teiste ravimite mõju Ketoconazole HRA metabolismile“.)
Beetablokaatorid		
Nadolool	Täheldatud on nadolooli plasmakontsentratsiooni ↑.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla nadolooli annuse reguleerimine.
Kaltsiumikanali blokaatorid		
Felodipiin Nisoldipiin	AUC: täheldatud on ↑. C _{max} : täheldatud on ↑.	Vastunäidustatud turse ja südame paispuudulikkuse tekke suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3).
Muud dihüdropüridiinid Verapamiil	Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib ↑.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla dihüdropüridiinide ja verapamiili annuse reguleerimine.
Kardiovaskulaarsed ravimid, muud		
Ranolasiin	Ranolasiin: AUC: ↑ 3,0–3,9 korda	Vastunäidustatud tõsiste kardiovaskulaarsete sündmuste, sh QT-intervalli pikenedamise võimaluse tõttu (vt lõik 4.3).

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Bosentaan	Bosentaan: AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 2 korda	Pole soovitatav võimaliku maksatoksilisuse tõttu (vt lõik 4.3).
Aliskireen	Aliskireen: AUC: ↑ 1,8 korda	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla aliskireeni annuse reguleerimine.
<i>Diureetikumid</i>		
Epleneroon	Epleneroon: AUC: ↑ 5,5 korda	Vastunäidustatud hüperkaleemia ja hüpotensiooni suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3).
<i>Seedetrakti ravimid</i>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5 korda	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla aprepitandi annuse reguleerimine.
Domperidoon	Domperidoon: AUC: ↑ 3,0 korda C _{max} : ↑ 3,0 korda	Pole soovitatav QT-intervalli pikenemise suurenenud ohu tõttu.
Naloksegool	Naloksegool: AUC: ↑ 12,9 korda C _{max} : ↑ 9,6 korda	Pole soovitatav.
<i>Immunosupressandid</i>		
Everoliimus Siroliimus (rapamütsiin)	Everoliimus: AUC: ↑ 15,3 korda C _{max} : ↑ 4,1 korda Siroliimus (rapamütsiin): AUC: ↑ 10,9 korda C _{max} : ↑ 4,4 korda	Vastunäidustatud nende ravimite kontsentratsioonide suure tõusu tõttu (vt lõik 4.3).
Temsiroliimus Takroliimus Tsüklosporiin Budenosiid Tsüklenosiid	Temsiroliimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tsüklenosiidi aktiivne metaboliit: AUC: ↑ 3,5 korda Ülejäänud ravimid Täheldatud on nende ravimite plasmakontsentratsiooni ↑.	Pole soovitatav, kui pole tingimata vajalik. Nende ravimite korral võib vajalik olla hoolikas jälgimine ja annuse reguleerimine.
Deksametasoon, flutikasoon, metüülprednisoloon	Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib ↑.	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla nende ravimite annuse reguleerimine.
<i>Lipiidide taset langetavad ravimid</i>		
Lovastatiin, simvastatiin, atorvastatiin*	Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib ↑.	Vastunäidustatud skeletilihaste toksilisuse, sh rabdomüolüüsi suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3).
<i>Hingamisteede ravimid</i>		
Salmeterool	Salmeterool AUC: ↑ 15 korda C _{max} : ↑ 1,4 korda	Pole soovitatav QT-intervalli pikenemise suurenenud ohu tõttu.

Ravim terapeutilise piirkonna alusel	Oodatav toime ravimite tasemele	Soovitused koosmanustamiseks
Uroloogilised ravimid		
Fesoterodiin Tolterodiin Solifenatsiin	Fesoterodiini aktiivne metaboliit: AUC: ↑ 2,3 korda C _{max} : ↑ 2,0 korda Solifenatsiin: AUC: ↑ 3,0 korda Täheldatud on tolterodiini plasmakontsentratsiooni ↑.	Pole soovitatav QT-intervalli pikenemise suurenenud ohu tõttu. Fesoterodiin ja solifenatsiin on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3).
Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 korda C _{max} : ↑ 1,2 korda Vardenafiil: AUC: ↑ 10 korda C _{max} : ↑ 4 korda Sildenafil plasmakontsentratsioon võib ↑.	Pole soovitatav kõrvaltoimete suurenenud ohu tõttu. Vardenafiil on vastunäidustatud üle 75-aastastel meestel (vt lõik 4.3).
Muud		
Tolvaptaan	Täheldatud on tolvaptaani plasmakontsentratsiooni ↑.	Vastunäidustatud plasmakontsentratsioonide suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).
Misolastiin Halofantriin	Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib ↑.	Vastunäidustatud tõsiste kardiovaskulaarsete sündmuste, sh QT-intervalli pikenemise võimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
Kolhitsiin	Täheldatud on kolhitsiini plasmakontsentratsiooni ↑.	Pole soovitatav kolhitsiiniga seotud toksilisuse võimaliku suurenemise tõttu. Vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).
Tsinakaltseet	Tsinakaltseet AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 2 korda	Hoolikas jälgimine. Vajalik võib olla tsinakaltseedi annuse kohandamine.
Ebastiin	Täheldatud on ebastiini plasmakontsentratsiooni ↑.	Pole soovitatav QT-intervalli pikenemise suurenenud ohu tõttu.

* Rosuvastatiin ei ole CYP 3A4 substraat. Ketokonasool ei muutnud rosuvastatiini farmakokineetikat; seega ei suurenda rosuvastatiini ja ketokonasooli koosmanustamine tõenäoliselt rosuvastatiini toksilise ohtu. Ketokonasooliga võib koosmanustada muid statiine, mis ei ole CYP3A4 substraadid (pravastatiin ja fluvastatiin).

Muud koostoimed

Ketokonasooli koosmanustamisel alkoholiga on teatud erandlikest disulfiraami sarnase reaktsiooni tekke juhtudest, mida iseloomustab õhetus, lööve, perifeerne turse, iiveldus ja peavalu. Kõik sümptomid lahenesid täielikult mõne tunni jooksul.

Ketokonasooli ja pasireotiidi koosmanustamist ei soovitata, kuna kombinatsioon võib viia QT intervalli pikenemiseni teadaolevate südame rütmihäiretega patsientidel.

Puuduvad tõendusmaterjalid selle kohta, et ketokonasooli ja teistel steroidogeneesi inhibiitoritel (st metürapoon) on koostoimeid.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ketokonasooli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Prekliinilised andmed näitavad, et ketokonasool läbib platsentabarjääri ja on teratogeenne. Ketokonasool on raseduse ajal vastunäidustatud ja seda ei tohi kasutada rasedustumisvõimelised naised, kes ei rakenda efektiivseid rasedustumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.3).

Imetamine

Kuna ketokonasool eritub rinnapiimaga, ei tohi ravi saavad naised Ketoconazole HRA'ga ravi ajal imetada (vt lõik 4.3).

Fertilsus

Loomkatsed on näidanud mõju meeste ja naiste reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ketokonasool mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada peeringluse ja unisuse võimaluse eest (vt lõik 4.8) ja neil tuleb soovitada nimetatud sümptomite tekkimisel mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on neerupealiste puudulikkus, iiveldamine, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, sügelus, lööve ja maksaensüümide taseme tõus.

Kõige tõsisem kõrvaltoime on hepatotoksilisus – peamiselt äge hepatotsellulaarne toksilisus, kuid võib viia ka kolestaatilisest vigastuse või segatüüpi toksilisuseni. ASAT-i, ALAT-i, gamma GT, bilirubiini ja aluselise fosfataasi taset tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Ketokonasooli ohutust on hinnatud avaldatud kirjanduse alusel ja ketokonasooli kasutamisel seenevastase ravimina.

Alltoodud tabelis 2 loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside järgi. Sagedusrühmad on määratletud järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt: ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv: ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Kõrvaltoimed igas sagedusrühmas on toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kirjanduses teatatud täiskasvanud patsientidel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimete ja laborianalüüside oluliste muutuste levimus

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere- ja lümfisüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Allergilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk, anafülaktoidne reaktsioon ja anafülaktiline reaktsioon ning angioödeem
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Sage	Neerupealiste puudulikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata	Alkoholi talumatus, anoreksia, söögiisu suurenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	Unetus, närvilisus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt Teadmata	Peavalu, peapööritus, somnolentsus Intrakraniaalse rõhu tõus (papilliödeem, lõgeme väljakummumine), paresteesia
<i>Silma kahjustused</i>	Teadmata	Fotofoobia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Teadmata	Epistaksis
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage Teadmata	Iiveldus, kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus Düspepsia, kõhupuhitus, keele värvuse muutumine, suukuivus, düsgeusia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage Harv	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides Tõsine hepatotoksilisus, sh ikterus, hepatiit, maksa nekroos, maksatsirroos, maksapuudulikkus, sh siirdamist vajavad või surmaga lõppevad juhud.
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Sügelus, lööve Urtikaaria, alopeetsia Fotosensitiivsus, multiformne erüteem, dermatiit, erüteem, kseroderma
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Teadmata	Müalgia, artralgia
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Teadmata	Menstruatsioonihäired, asospermia, erektsioonihäired, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt Väga harv Teadmata	Astenia Püreeksia Perifeerne turse, halb enesetunne, kuumahood
<i>Uuringud</i>	Väga sage Aeg-ajalt Teadmata	Maksaensüümide taseme tõus Trombotsüütide arvu langus Testosterooni kontsentratsiooni mööduv langus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hepatotoksilisus

Ketokonasooliga ravist põhjustatud tõsine hepatotoksilisus on harv (1/15 000). Ägedat hepatotsellulaarset kahjustust on täheldatud peamiselt kolestaatilise vigastuse või segatüüpi toksilisusena. Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud peamiselt juhul, kui ravi on maksaensüümide taseme tõusust hoolimata jätkatud. Maksaensüümide tõusu ($\leq 5N$ ja $> 5N$) täheldati vastavalt ~13,5% ja ~2,5% patsientidest ja see tekkis peamiselt ravi esimese 6 kuu jooksul. Maksaensüümide tase normaliseerus 2...12 nädalat pärast ketokonasooli annuse vähendamist või manustamise lõpetamist. Hepatotoksilisus ei tundu olevat annusest sõltuv. Kõiki enne ketokonasooliga ravi alustamist täheldatud hepatotoksilisusega potentsiaalselt seotud tegureid ja maksaensüümide taseme kõrvalekaldeid tuleb enne ketokonasooliga ravi kaalumist arvesse võtta. Ketokonasooli ei tohi manustada, kui maksaensüümide tase ületab normi ülempiiri rohkem kui 2 korda või kui manustatakse teisi hepatotoksilisi ravimeid. Maksaensüümide taset tuleb jälgida ravi esimesel kuul korra nädalas ja seejärel 6 kuu jooksul igakuiselt. Kui tuvastatakse maksaensüümide taseme tõus, mis ületab normi ülempiiri alla 3 korra, tuleb maksafunktsiooni jälgida tihedamini ja igapäevast annust vähendada vähemalt 200 mg võrra. Kui maksaensüümide taseme tõus ületab normi ülempiiri üle 3 korra, tuleb ketokonasooli manustamine viivitamatult katkestada ja raske hepatotoksilisuse ohu tõttu ei tohi seda uuesti alustada.

Neerupealiste puudulikkus

Neerupealiste puudulikkus võib tekkida patsientidel, kes saavad ketokonasooli ilma kortikosteroidide asendamiseta (ainult blokeerimisega režiim) või kui glükokortikoidide asendusravi on ebapiisav (blokeerimise ja asendamisega režiimiga ravitud patsientidel). Jälgige ja teavitage patsiente hüpokortisolismiga seostatud sümptomite suhtes (nt nõrkus, väsimus, anoreksia, oksendamine, hüpotensioon, hüperkaleemia, hüponatreemia või hüpoplükeemia). Neerupealiste puudulikkust võib olla võimalik tuvastada regulaarse kliinilise hindamise ja plasma/seerumi või sülje kortisoolitaseme jälgimise abil. Neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi Ketoconazole HRA'ga ajutiselt katkestada või annust vähendada ning vajadusel lisada kortikosteroididega asendusravi.

Lapsed

Hepatotoksilisuse sagedus võib noorukitel olla suurem kui täiskasvanutel. Kirjanduses teatatud juhtudest tekkis 24-st ketokonasooliga ravitud patsiendist kahel raske hepatotoksilisus. 14-aastaselt tüdrukul, keda raviti Cushingi tõve tõttu ketokonasooli annusega 200 mg kaks korda ööpäevas, tekkis kuu aega hiljem ikterus, palavik, anoreksia, iiveldus ja oksendamine. Ravi ketokonasooliga lõpetati, kuid tema seisund halvenes kiiresti ja ta suri. 17-aastast tüdrukut raviti maksametastaasidega neerupealiste kartsinoomi tõttu ketokonasooli annusega 1200 mg/ööpäev ning 22. päeval olid tal tekkinud muutused maksafunktsiooni analüüsides. Pärast ketokonasooliga ravi lõpetamist taastus maksaensüümide tavapärane tase 3 nädala jooksul (lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9. Üleannustamine

Ketokonasoolile ei ole teadaolevat antidooti. Cushingi sündroomi raviks kasutatud maksimaalne annus oli 1600 mg/ööpäev.

Juhusliku üleannustamise korral seisneb ravi toetavates meetmetes. Manustamise esimese tunni jooksul võib teha maolavaaži. Kui seda peetakse vajalikuks, võib manustada aktiivsütt.

Neerupealiste puudulikkusele viitavate sümptomite korral tuleb lisaks üldistele ravimi elimineerimise ja selle imendumise vähendamise meetmetele viivitamatult manustada 100 mg annus hüdrokortisooni koos füsioloogilise lahuse ja glükoosi infusiooniga. Vajalik on hoolikas jälgimine: vererõhku ja vedelike ning elektrolüütide tasakaalu tuleb mõne päeva jooksul jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: KORTIKOSTEROIDID SÜSTEEMSEKS KASUTAMISEKS, Antikortikosteroidid, ATC-kood: H02CA03

Toimemehhanism

Ketokonasool on steroidogeneesi inhibiitor. Ketokonasool on imidasooli derivaat, mis on kortisooli sünteesi tugev inhibiitor, mis tuleneb selle võimest inhibeerida neerupealistes mitut tsütokroom P450 ensüümi. Ketokonasool inhibeerib peamiselt 17α -hüdroksülaasi aktiivsust, kuid ka 11-hüdroksülatsiooni etappe ja suuremates annustes kolesterooli külgahela lõhustamisensüümi. Seega on ketokonasool kortisooli ja aldosterooni sünteesi inhibiitor. Ketokonasool on ka androgeenide sünteesi tugev inhibiitor, inhibeerides C17-20 lüaasi aktiivsust neerupealistes ja ka Leydigi rakkudes.

Lisaks neerupealisi blokeerivale toimele võib ketokonasoolil olla ka otsene toime kortikotroopsetele tuumorirakkudele Cushingi tõvega patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ketokonasooli efektiivsust ja ohutust kõigist põhjustest tingitud Cushingi sündroomi ravis on kirjeldanud mitu avaldatud retrospektiivset uuringut, tabelite ülevaadet ja haigusjuhu kirjeldust. Ravi efektiivsuse hindamiseks kontrolliti kortisooli taset (kas seerumis/plasmas või uriinis) ning hinnati Cushingi sündroomi kliinilisi sümptome. Ketokonasooliga on erinevate ravikestuste ja modaalsustega ravitud üle 800 patsiendi. Ligikaudu 200 patsienti raviti rohkem kui 6 kuu jooksul ja mõnda neist mitme aasta jooksul.

Vaba kortisooli tase uriinis (*Urinary free cortisol*, UFC) normaliseerus ligikaudu 50%-l ketokonasooli saanud patsientidest. Ravivastuse tasemed olid uuringust ja ravivastuse määratlemise kriteeriumidest sõltuvalt 43–80%. Ligikaudu 75% patsientidel langes UFC tase ketokonasooliga ravi ajal ravielse tasemega võrreldes enam kui 50% võrra.

Kombinatsioonravi

Ketokonasooli on kasutatud nii monoravimina kui ka kombinatsioonis teiste ravimite, peamiselt metürapooniga, patsientidel, kelle haigus oli raskem või kellel ei tekkinud ühele toimeainele piisavat ravivastust või kes vajasisid taluvuse suurendamiseks vähemalt ühe ravimi annuse vähendamist. Ketokonasooli on kasutatud ka koos teiste ravimeetmete, sh kirurgia ja hüpofüüsi kiiritusraviga. Üldiselt on ketokonasool olnud tõestatult efektiivne ravim kortisooli taseme normaliseerimiseks kõigist põhjustest tingitud Cushingi sündroomi korral ja, kui seda talutakse, võib ketokonasooliga ravi jätkata pika aja vältel.

Efekti langus (escape phenomenon)

Ligikaudu 10–15% ketokonasooliga ravitud patsientidest täheldati esialgse hea efekti langust (*escape phenomenon*), mis suurendab nende patsientide pikaajalise kliinilise ja biokeemilise järelkontrolli vajadust. Selle nähtuse tekkel võib kortisooli taseme normaalvahemikus hoidmiseks olla vajalik annuse täiendav suurendamine.

Kasutamine Cushingi tõve korral

Kirjanduses on saadaval andmed 535 Cushingi tõvega patsiendist, keda raviti ketokonasooliga, ning 13 eraldiseisvat haigusjuhu kirjeldust. Mitmes Prantsusmaa keskuses läbi viidud retrospektiivses uuringus jälgiti 200 Cushingi tõvega patsienti aastatel 1995–2012. Viimasel visiidil oli tase kontrolli all 78 patsiendil (49,3%), tase oli osaliselt kontrolli all 37 patsiendil (23,4%), kelle UFC langes vähemalt 50% võrra (kuid ei normaliseerunud), ning UFC tase jäi muutumatuks 43 patsiendil (27,2%). Viimasel järelvisiidil olid kliinilised sümptomid paranenud 74 patsiendil 134-st (55,2%), hüpertensioon oli 36 patsiendil 90-st (40%), hüpokaleemia 10 patsiendil 26-st (38,4%) ja suhkurtõbi 23 patsiendil 39-st (59%).

Kasutamine ektoopilise adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) sündroomi korral

Vaadati läbi 91 ektoopilise AKTH sündroomiga ja ketokonasooliga ravitud patsiendi andmed ning 18 eraldiseisvat haigusjuhu kirjeldust. Kanada uuringus vähenes 12 hinnatavast patsiendist (kokku oli 15 patsienti) 10 patsiendil vaba kortisooli tase uriinis, kuid ainult viiel lahenes see täielikult ketokonasooli annuste 400–1200 mg/ööpäev korral. Hüpokaleemia, metaboolse alkaloosi, suhkurtõve ja hüpertensiooni kliiniline paranemine tekkis isegi siis, kui täielik hormonaalne ravivastus puudus.

Kasutamine AKTH-st sõltumatu Cushingi sündroomi korral

Kirjanduses on saadaval ketokonasooliga ravitud 17 neerupealiste kasvajaga patsiendi ja 2 primaarse nodulaarse neerupealiste hüperplaasiaga (*nodular adrenocortical hyperplasia*, NAH) patsiendi andmed ning 17 eraldiseisva haigusjuhu kirjeldused patsientide kohta, kellel on hea- või pahaloomulised kasvajad või NAH ning 2 McCune Albrighti sündroomi juhtu lastel. Enamikul patsientidest täheldati pärast ravi alustamist kliiniliste sümptomite paranemist. Neerupealiste kortikaalse kartsinoomiga patsientide korral oli aga hüperkortisolismi paranemine ketokonasooliga ravi toimel mõnel juhul piiratud.

Lapsed

Kirjanduses on saadaval ketokonasooliga ravitud 24 endogeense Cushingi sündroomiga lapse andmed, kellest 16 olid üle 12-aastased ja 8 alla 12-aastased.

Ketokonasooliga ravi lastel viis vaba kortisooli taseme normaliseerumiseni uriinis ja kliinilise seisundi paranemiseni, sealhulgas enamikul juhtudel kasvutempo ja sugunäärmete funktsiooni taastumiseni ning vererõhu, Cushingi sündroomi sümptomite ja kaalulanguse normaliseerumiseni. Üle 12-aastastel noorukitel kasutatud annused olid sarnased endogeense Cushingi sündroomiga täiskasvanud patsientidel kasutatud annustega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ketokonasool on nõrk kaheprootoniline toimeaine, mille lahustumiseks ja imendumiseks on vaja happelisust. Suukaudse söögiga võetud ühekordse 200 mg annuse järgselt saavutatakse keskmised plasma tippkontsentratsioonid (ligikaudu 3,5 µg/ml) 1–2 tunni jooksul.

C_{max} ja AUC suurenevad annusega võrreldes rohkem kui proportsionaalselt. Stabiilses olekus teatati igapäevaste koguanuste 200–1200 mg korral keskmistest tippkontsentratsioonidest 1,7–15,6 µg/ml.

Jaotumine

In vitro on plasmavalkudega seondumine ligikaudu 99%, peamiselt albumiini fraktsiooni kaudu. Ketokonasool jaotub kudedesse ulatuslikult; tserebrospinaalvedelikku jõuab aga väga väike osa ketokonasoolist.

Biotransformatsioon

Ketokonasool metaboliseeritakse ulatuslikult paljudeks inaktiivseteks metaboliitideks. *In vitro* uuringud on näidanud, et CYP3A4 on peamine ketokonasooli metaboliseeriv ensüüm.

Peamised tuvastatud metaboliseerumisteed on imidasooli ja piperatsiini ringide oksüdeerumine ja degradeerumine, oksüdatiivne O-dealküülimine ja aromaadne hüdroksülatsioon.

Ketokonasool on CYP3A4 ja P-gp tugev inhibiitor. Ei ole tõestatud, et ketokonasool indutseeriks omaenda metabolismi.

Eritumine

Eritumine plasmast on bifaasiline ja poolestusaeg on esimese 10 tunni jooksul 2 tundi ning seejärel 8 tundi. Ketokonasooli poolestusaeg suureneb annusest ja ravi kestusest sõltuvalt. Annustega > 400 mg/ööpäev on teatatud poolestusaegadest 3–10 tundi. Ligikaudu 13% annusest eritub uriiniga, millest 2–4% on ravim muutumatul kujul. Peamine eritumistee on sapi kaudu seedetrakti.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Piiratud andmete alusel on ketokonasooli farmakokineetilised parameetrid (AUC, C_{max} ja poolestusaeg) annustel 5–10 mg/kg/ööpäev, mis vastavad igapäevastele annustele ligikaudu 200–800 mg, laste ja täiskasvanute korral sarnased.

Neerukahjustus

Ketokonasooli farmakokineetika ei erine olulisel määral neerupuudulikkusega patsientidel võrreldes tervete patsientidega .

Eakad patsiendid

Vanuse mõju ketokonasooli farmakokineetikale ei ole ametlikult hinnatud. Puuduvad andmed, mis viitaksid, et annuse spetsiifiline reguleerimine oleks selle populatsiooni puhul vajalik.

In vitro andmed viitavad sellele, et ketokonasool on tugevatoimeline OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 ja OCT2 inhibiitor ning vähemal määral OAT1 ja BSEP inhibiitor. Ei saa välistada nende erinevate transporterite inhibitsiooni kliiniliselt oluliste ketokonasooli annuste juures.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ketokonasooli toksikoloogiline profiil on koostatud rottidel ja koertel tehtud pikaajaliste uuringute alusel.

Rottidel teatati luude haprusest ja jalaluumurdudest, kuid teiste liikide puhul seda ei täheldatud.

Kokkusobivalt ketokonasooli farmakoloogilise toimega täheldati toimet rottide ja koerte neerupealistele ja sugunäärmetele.

Rottidel ja koertel teatati pärast ketokonasooli korduvat manustamist maksaensüümide taseme tõusust ja maksa histoloogilistest muutustest, mis seisnesid annusega seotud lipofustiini kuhjumises hepatotsüütides.

Elektrofüsioloogilised uuringud on näidanud, et ketokonasool inhibeerib kardiaalse viitega korrigeeriva kaaliumi voolu kiirelt aktiveeruvat komponenti, pikendab aktsioonipotentsiaali ja võib pikendada QT-intervalli. Ometi ei täheldatud koertel EKG-s muutusi 12 kuu jooksul manustades igapäevaselt annuseid kuni 40 mg/kg.

Ketokonasool ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo*. Genotoksilist potentsiaali ei määratud aga vastavalt endogeense Cushingi sündroomi ravis kasutatavale soovituslikule annustamisrežiimile. Ketokonasool ei ole kantserogeenne.

Reproduktiivsuse uuringutes vähendas ketokonasool nii isaste kui ka emaste katseloomade viljakust. Annused 25 mg/kg ja rohkem tekitasid isastel rottidel ja koertel kõrvalekaldeid spermas ja rottidel vähendasid viljakust. Ketokonasoolil annustes kuni 40 mg/kg ei olnud mõju emaste rottide viljakusele, kuid annused 75 mg/kg ja rohkem vähendasid tiinuse määra ja implanteerimiskohtade arvu. Annused 80 ja 160 mg/kg inhibeerisid ovulatsiooni ebaküpsel rottidel. Ketokonasooli annused 40 mg/kg/ööpäev ja rohkem viisid rottidel ja küülikutel embrüotoksilisuse ja teratogeensuse nähtude tekkele. Täheldatud teratogeensed toimed olid peamiselt luustiku anomaaliad, sealhulgas suulaelõhe, brahhüdaktüülia, ektrodaktüülia ja sündaktüülia. Juveniilsete rottide ravimine 30 päeva jooksul alates 21. elupäevast lükkas puberteedi algust edasi. Toimet inimeste reproduktiivsusele ei saa välistada.

³H-ketokonasooli uuringud tiinetel rottidel ja merisigadel viitavad, et ketokonasool läbib platsentaarbarjääri.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis

Laktoosmonohüdraat

Povidoon

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-/alumiiniumblisterpakendid 10 tabletiga
Pakendid sisaldavad 60 tabletti (6 blisterpakendit 10 tabletiga).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/965/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: <PP. kuu AAAA>

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõtte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa väljastamisele järgnev ohutusuring (PASS): Mitut riiki hõlmav vaatlusregister kliinilise teabe kogumiseks Cushingi sündroomiga patsientide kohta, patsientide kohta, kellele manustati ketokonasooli (kasutades võimalusel eelistatult olemasolevat Cushingi sündroomi Euroopa registrit (ERCUSYN)), et hinnata ravimi tarbimise iseloomu ja dokumenteerida ketokonasooli ohutus (nt hepatotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) ja efektiivsus.	Esitada igal aastal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ketoconazole HRA 200 mg tabletid
ketokonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg ketokonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/965/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ketoconazole HRA

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ketoconazole HRA 200 mg tabletid
ketokonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

HRA Pharma Rare Diseases

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ketoconazole HRA 200 mg tabletid ketokonasool

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ketoconazole HRA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ketoconazole HRA kasutamist
3. Kuidas Ketoconazole HRA'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ketoconazole HRA'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ketoconazole HRA ja milleks seda kasutatakse

Ketoconazole HRA on ravim, mis sisaldab toimeainena ketokonasooli koos antikortikosteroidide toimega. Seda kasutatakse endogeense Cushingi sündroomi (kui keha toodab liiga palju kortisooli) raviks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noortel.

Cushingi sündroomi põhjustab neerupealistes toodetava kortisooli nimelise hormooni ületootmine. Ketoconazole HRA suudab blokeerida kortisooli sünteesivate ensüümide aktiivsust ja seeläbi vähendada kortisooli ületootmist teie organismis ja parandada Cushingi sündroomi sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Ketoconazole HRA kasutamist

X'i ei tohi võtta Ketoconazole HRA'd:

- kui te olete ketokonasooli ja/või mis tahes imidasooli sisaldava seenevastase ravimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on maksaprobleemid;
- kui te olete rase;
- kui te imetate;
- kui teil on anamneesis südame rütmihäireid;
- kui võtate mis tahes ravimit järgmistest:
 - teatud vere kolesteroolitaset langetavad ravimid: simvastatiin, atorvastatiin, lovastatiin;
 - teatud südameravimid: epleronoon, dronedaroon, disopüramiid, felodipiin, nisoldipiin, ranolasiin;
 - teatud malaariaravimid: kvinidiin, halofantriin;

- teatud raskete vaimse seisundi häirete ja raske depressiooni korral kasutatavad ravimid: pimosiid, sertindool, lurasidoon, kvetiapiin;
- teatud allergiaravimid: misolastiin;
- dabigatraan – verehüüvete teket vältiv ravim;
- teatud ravimid uinumise abistamiseks ja ärevuse leevendamiseks: triasolaam, alprasolaam, midasolaam (suukaudne);
- teatud migreenihoogude vastased ravimid: dihüdroergotamiin, ergometriin (ergonoviin) ergotamiin ja metüülergometriin (metüülergonoviin);
- teatud vähivastased ravimid: irinotekaan, everoliimus;
- siroliimus: kasutatakse selleks, et takistada organismi äratõukereaktsiooni neerusiirikule;
- tolvaptaani kasutatakse spetsiifilise haiguse korral, mida nimetatakse antidiureetilise hormooni sekretsioonihäire sündroomiks;
- vardenafiil üle 75-aastastel meestel – ravim, mida kasutatakse erektsioonihäirete raviks täiskasvanud meestel;
- teatud HIV-vastased ravimid: sakvinaaviir/ritonaviir, sakvinaaviir;
- teatud pikaajalise (kroonilise) C-hepatiidi (C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud nakkushaigus, mis mõjutab maksa) raviks kasutatavad ravimid: Paritapreviir/Ombitasviir (ritonaviir);
- metadoon: uimastisõltuvuse raviks kasutatav ravim;
- neeruhaigusega patsiendid:
 - kolhitsiin: podagra ravim;
 - fesoterodiin ja solifenatsiin: põie üleaktiivsuse sümptomite ravimid;
 - telitromütsiin ja klaritromütsiin: infektsioonivastased ravimid.

Ärge võtke Ketoconazole HRA'd, kui teie puhul kehtib mis tahes ülalmainitud tingimus. Kui te pole kindel, pidage enne Ketoconazole HRA võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ketoconazole HRA võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Maksahaigus

Rääkige oma arstiga, kui teil on anamneesis maksahaigus. Peaksite teadma, et teie maksaensüümide taset jälgitakse tõsise hepatotoksilisuse ohu tõttu regulaarselt enne ravi alustamist, pärast Ketoconazole HRA manustamise alustamist esimese kuu jooksul korra nädalas ja seejärel 6 kuu jooksul igakuiselt. Pärast seda kontrollitakse neid uuesti ka juhul, kui teie arst teie ketokonasooli igapäevast annust suurendab. **Lõpetage viivitamatult ravi ja võtke ühendust oma arstiga, kui tunnete end halvasti või kui teil tekivad sümptomid nagu söögiisu langus, iiveldus, oksendamine, väsimus, ikterus, kõhuvalu või uriini tumenemine.**

Spetsiifiline annustamisrežiim

Kui saate Ketoconazole HRA raviga samaaegselt glükokortikoidide asendusravi, peaks teie arst teid teavitama, kuidas kohandada glükokortikoidide asendusravi annust siis, kui teil on stress, tuleb operatsioon või tekib infektsioon. Lisaks peaksite saama erakorraliste juhtude kaardi ja erakorralise glükokortikoidide komplekti.

Neerupealiste funktsioon

Teie neerupealiste funktsiooni jälgitakse regulaarselt, kuna see on Cushingi sündroomi ravi standardne jälgimisprotseduur ja kuna ravi ajal võib tekkida neerupealiste puudulikkus. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekivad sümptomid nagu nõrkus, väsimus, söögiisu langus, iiveldus, oksendamine või vererõhu langus.

Südamehaigus

Ketoconazole HRA võib mõjutada teie südamelööke – see võib olla tõsine. **Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib ravi ajal südamepekslemine või ebaregulaarsed südamelöögid.**

Samaaegsed põletikulised/autoimmuunhaigused

Õelge oma arstile, kui teil on autoimmuunhaigus – teid jälgitakse hoolikalt.

Lapsed ja noorukid

See ravim pole soovitatav alla 12-aastastele lastele, kuna andmed nende patsientide kohta puuduvad.

Muud ravimid ja Ketoconazole HRA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. **Mõnda ravimit ei tohi koos Ketoconazole HRA'ga võtta (vt lõik 2).** Kui te võtate Ketoconazole HRA'd koos teiste ravimitega, küsige lisateavet oma arstilt või apteekrilt.

Ketoconazole HRA'ga koostoimeid avaldada võivad ravimid on muu hulgas järgmised:

- pasireotiid, mida kasutatakse samuti Cushingi sündroomi raviks, sest see võib tekitada raskeid kõrvaltoimed südamehäiretega patsientidel
- suukaudsed trombide teket ennetavad ravimid: rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan, silostasool, varfariin ja muud kumariinilaadsed ravimid;
- HIV ravimid nagu maraviroc, indinaviir, nevirapiin, ritonaviir;
- teatud vähivastased ravimid nagu vinka alkaloidid, busulfaan, dosetakseel, erlotiniib, imatiniib, dasatiniib, sunitiniib, lapatiniib, nilotiniib, bortesomiib, paklitakseel, vinkristiin, vinblastiin, kabosantiniib, dabrafeniib, kabasitakseel, krisotiniib, ibrutiniib;
- teatud infektsioonivastased ravimid: rifabutiin, telitromütsiin, rifampitsiin, isoniasiid, klaritromütsiin, isavukonasool;
- teatud diabeedivastased ravimid: repagliniid, saksagliptiin, tolbutamiid;
- teatud vaimsete häirete ravimid: buspiroon, aripiprasool, haloperidool, reboksetiin, risperidoon;
- teatud südameravimid – verapamiil, digoksiin, nadolool, aliskireen;
- teatud antikonvulsandid: karbamasepiin, fenütoiin;
- teatud glükokortikoidid nagu budenosiid, flutikasoon, deksametasoon, metüülprednisoloon, tsüklesoniid;
- teatud tugevatoimelised valuvaigistid (narkootilised ained) nagu alfentanüül, fentanüül, buprenorfiin (süstitav ja sublingvaalne), oksükodoon;
- teatud iivelduse ja oksendamise korral kasutatavad ravimid: domperidoon, aprepitant;
- naloksegool (ravim, mida kasutatakse tugevatest valuvaigistitest põhjustatud kõhukinnisuse raviks);
- solifenatsiin, fesoterodiin neerufunktsiooni häiretega patsientidel
- muud: sildenafil, tolterodiin, mitotaan, prasikvanteel, eletriptaan, salmeterool, bosentaan, midasolaam (süstitav), tadalafiil, vardenafiil, temsiroliimus, tsinalkatseet, takroliimus, ebastiin, tsüklosporiin, kolhitsiin.

Te ei tohi võtta antatsiide (nt alumiiniumhüdroksiid) ega happesust mõjutavaid seedeäirete vastaseid teisi ravimeid vähemalt 2 tunni jooksul pärast Ketoconazole HRA manustamist (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Ketoconazole HRA koos alkoholiga

Ketokonasooliga ravi ajal ei tohi tarbida alkoholi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ärge võtke seda ravimit raseduse ajal. Kui te olete rase või imetate, arvate, et võite olla rase või kavatsete last saada, küsige enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekri käest.

Ärge imetage last Ketoconazole HRA võtmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On teatatud Ketoconazole HRA'ga ravi ajal tekkivast peapööritusest või unisusest. Nende sümptomite tekkel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Ketoconazole HRA sisaldab laktoosi.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne selle ravimi võtmist konsulteerima oma arstiga.

3. Kuidas Ketoconazole HRA'd võtta

Ravi alustamist ja jätkamist peavad jälgima endokrinoloogid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst teeb teile enne ravi alustamist ja ravi ajal regulaarselt vereanalüüse, et tuvastada võimalikke kõrvalekaldeid ja mõõta kortisooli taset. Annust kohandatakse vastavalt teie seisundile eesmärgiga taastada kortisooli normaalne tase.

Soovituslik esialgne annus on tavaliselt 600 mg ööpäevas, võetuna suukaudselt (3 tabletti päevas 3 eri ajal). Tavapärase kortisoolitaseme taastamiseks võib olla vajalik suu kaudu võetav 2–3 väiksemaks annuseks jagatud igapäevane annus alates 400 mg ööpäevas (2 tabletti) kuni 1200 mg ööpäevas (6 tabletti).

Kui te võtate Ketoconazole HRA'd rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud Ketoconazole HRA'd rohkem kui ettekirjutatud annus, peate viivitamatult ühendust võtma oma arstiga.

Kui te unustate Ketoconazole HRA'd võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui unustate ühe annuse võtta, võtke see niipea, kui see meenub. Seejärel jätkake tavapärase graafikuga, vastavalt ettekirjutusele. Ärge muutke määratud annust ise.

Kui te lõpetate Ketoconazole HRA võtmise

Kui katkestate ravi Ketoconazole HRA'ga, võib teie kortisooli tase uuesti tõusta ja teie sümptomid naasta. Seetõttu ei tohi te Ketoconazole HRA võtmist lõpetada, kui teie arst seda ette ei näe.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked. Harvadel juhtudel võivad tekkida maksaprobleemid (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st).

Lõpetage kohe Ketoconazole HRA võtmine ja öelge oma arstile, kui teil tekib mis tahes sümptom järgmistest:

- kestev raske peavalu või nägemise hägustumine;
- söögiisu oluline langus (anoreksia);
- kaalu langus;
- iiveldus või oksendamine;
- ebatavaline väsimus või palavik;
- kõhuvalu;
- lihasnõrkus;
- naha või silmavalgete kollakaks muutumine;
- ebatavaliselt tume uriin või hele väljaheide.

Sageli esineb neerupealiste puudulikkus, mis võib olla tõsine kõrvaltoime. Ketoconazole HRA võib ajutiselt langetada teie neerupealistes toodetavate hormoonide (kortisooli) taseme allapoole normaalvahemikku, kuid teie arst korrigeerib selle kasutades sobivat hormoonravi või reguleerides Ketoconazole HRA annust. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekivad sümptomid nagu nõrkus, väsimus, söögiisu langus, iiveldus, oksendamine või vererõhu langus.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Maksaensüümide aktiivsuse tõus veres

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Iiveldus
- Kõhuvalu
- Oksendamine
- Kõhulahtisus
- Nahareaktsioonid (sügelus, lööve)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Allergilised reaktsioonid, mis võivad harvadel juhtudel olla tõsised
- Muutused laborianalüüsides
- Trombotsüütide arvu langus
- Peavalu
- Pearinglus
- Unisus
- Nahareaktsioonid (urtikariaalsed)
- Juuste väljalangemine
- Väsimus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- Püreeksia (palavik)

Kõrvaltoimed, mille sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Unetus
- Närvilisus
- Alkoholi talumatus
- Söögiisu langus või tõus
- Peavalu
- Kihelev või torkiv tunne
- Valgustundlikkus
- Ninaverejooks
- Düspepsia (seedehäired)
- Kõhupuhitus
- Keele värvuse muutus
- Suukuivus
- Maitsehäired
- Naha punetus, kuivus, sügelus
- Valgustundlikkus (tundlikkuse suurenemine päikesevalguse suhtes: punetus, sügelev lööve)
- Müalgia (lihasevalu)
- Artralgia (liigesevalu)
- Menstruaalhäired
- Asoospermia (spermatoosidide puudumine)
- Erektioonihäired
- Günekomastia (rinnanäärme suurenemine meestel)
- Perifeerne turse (jäsemete turse)
- Halb enesetunne
- Kuumahood
- Testosterooni – organismi toodetav meessuguhormoon (androgeen), mida toodetakse peamiselt munandites, mööduv langus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#), (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ketoconazole HRA'd säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ketoconazole HRA sisaldab

- Toimeaine on ketokonasool. Üks tablett sisaldab 200 milligrammi ketokonasooli.
- Muud koostisosad on maisitärklis, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), povidoon, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Kuidas Ketoconazole HRA välja näeb ja pakendi sisu

Ketoconazole HRA on saadaval 60 tabletti sisaldavates pakendites.

Tablett on valkjast kuni helekreemikat värvi, ümmargune, läbimõõduga 10 mm, kaksikkumer.

Müügiloa hoidja

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Prantsusmaa

Tel : + 33 1 40 33 93 14

Tootja

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d' Auvergne

Prantsusmaa

või

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Poola

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.