

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketoconazole HRA 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg ketokonatsolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 19 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Luonnonvalkoinen tai vaalean kermanvärinen, pyöreä, läpimitaltaan 10 mm, kaksoiskupera.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ketoconazole HRA -valmistetta käytetään endogeenisen Cushingin oireyhtymän hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa endokrinologiaan tai sisätauteihin erikoistunut lääkäri, jolla on käytössään tarvittavat laitteet biokemiallisen vasteen seurantaan, sillä annosta on säädettävä potilaan hoitotarpeen mukaan kortisolipitoisuuden normalisoitumiseen perustuen.

Annostus

Hoidon aloittaminen

Suosittelun aloitusannos aikuisille ja nuorille on 400–600 mg/vrk suun kautta kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna. Annos voidaan nopeasti nostaa suuruuteen 800–1200 mg/vrk kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna.

Hoidon aloittamisen yhteydessä 24 tunnin virtsan vapaan kortisolipitoisuutta on seurattava muutaman päivän/viikon välein.

Annoksen muuttaminen

Ketokonatsolin päiväannosta on muutettava säännöllisesti yksilöllisin perustein tavoitteena normalisoida virtsan vapaan kortisolipitoisuus ja/tai plasman kortisolipitoisuus.

- Annoksen nostamista 200 mg:lla 7–28 vuorokauden välein voidaan harkita, jos virtsan vapaan kortisolipitoisuus ylittää normaalin raja-arvot, edellyttäen että potilas sietää annoksen.

- Normaalin kortisolipitoisuuden palauttaminen voi edellyttää ylläpitoannosta, joka vaihtelee 400 mg:sta/vrk aina enimmäisannokseen 1 200 mg/vrk, ja se otetaan suun kautta kahteen tai kolmeen kerta-annokseen jaettuna. Useimmissa julkaisuissa ylläpitoannos on 600–800 mg/vrk.
- Kun ketokonatsolin tehokas annos on saatu vakiinnutettua, virtsan vapaan kortisolien ja/tai plasman kortisolipitoisuuden seuranta voidaan toteuttaa 3–6 kuukauden välein (ks. kohta 4.4).
- Jos potilaalla on lisämunuaisten vajaatoiminta, ketokonatsoliannosta on vajaatoiminnan vakavuudesta riippuen pienennettävä ainakin 200 mg:lla vuorokaudessa tai hoito on väliaikaisesti keskeytettävä ja/tai siihen on liitettävä kortikosteroidihoito, kunnes toiminta palautuu. Ketokonatsolin käyttö voidaan sitten aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.4).
- Ketokonatsolihoito voidaan lopettaa välittömästi, eikä sitä tarvitse lopettaa annosta asteittain pienentämällä, jos hoitostrategiaa muutetaan (esim. leikkaus).

Maksan toiminnan seuraaminen

Ennen hoidon aloittamista on pakollista:

- mitata maksaentsyymiarvot (ASAT, ALAT, gammaGT ja alkalinen fosfataasi) ja bilirubiini
- kertoa potilaalle maksatoksisuuden riskistä ja siitä, että hoito on lopetettava ja lääkäriin otettava välittömästi yhteys, jos potilas on huonovointinen tai jos hänessä esiintyy oireita, kuten anoreksiaa, pahoinvointia, oksentelua, väsymystä, keltaisuutta, vatsakipua tai tummavirtsaisuutta. Jos näitä esiintyy, hoito on lopetettava välittömästi ja maksan toimintakokeet on tehtävä.

Koska ketokonatsolin maksatoksisuus on tiedossa, hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joiden maksaentsyymipitoisuus on yli kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden (ks. kohta 4.3).

Hoidon aikana:

- tiivis kliininen seuranta on tarpeen
- maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT, gammaGT ja alkalinen fosfataasi) ja bilirubiinin mittaaminen on tehtävä säännöllisin väliajoin:
 - o viikoittain kuukauden ajan hoidon aloittamisen jälkeen
 - o tämän jälkeen kuukausittain kuuden kuukauden ajan
 - o viikoittain yhden kuukauden ajan aina, jos annosta suurennetaan.

Jos maksaentsyymien määrä on koholla alle 3-kertaisesti normaalin ylärajaan nähden, maksan toimintaa on seurattava säännöllisemmin ja päivittäistä annosta on laskettava ainakin 200 mg:lla.

Jos maksaentsyymien määrä on 3-kertainen tai yli 3-kertainen normaalin ylärajaan nähden, ketokonatsolin käyttö on lopetettava välittömästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen vaikeasteisen maksatoksisuuden riskin vuoksi. Ketokonatsolin käyttö on lopetettava viipymättä, jos havaitaan hepatiitin kliinisiä oireita.

Pitkäaikaishoito (hoidon kesto ylittää kuusi kuukautta)

Vaikka maksatoksisuus havaitaankin yleensä hoitoa aloitettaessa ja ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana, maksaentsyymejä on seurattava lääketieteellisten kriteerien perusteella. Varotoimena, jos annosta nostetaan ensimmäisten kuuden hoitokuukauden jälkeen, maksaentsyymejä on jälleen seurattava viikoittain yhden kuukauden ajan.

Ylläpitoannosten ohjeet

Ylläpitohoito voidaan toteuttaa yhdellä seuraavista tavoista:

- Salpaushoito: ketokonatsolin ylläpitoannosta voidaan jatkaa yllä kuvatun mukaisesti.
- Salpaus- ja korvaushoito: ketokonatsolin ylläpitoannosta lisätään 200 mg:lla ja hoitoon lisätään samanaikainen kortikosteroidikorvaushoito (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ketokonatsolin käytöstä yli 65-vuotiaille potilaille on vain rajallista tietoa, mutta olemassa olevan tiedon perusteella erityinen annoksen muuttaminen tässä potilasryhmässä ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka tiedot ovatkin rajallisia, ketokonatsolin farmakokinetiikka ei ole merkitsevästi erilainen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla muihin potilaisiin verrattuna, eikä tälle potilasryhmälle siksi suositella erityistä annoksen muuttamista.

Maksan vajaatoiminta

Ketokonatsoli on vasta-aiheista potilaille, joilla on akuutti tai krooninen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3). Hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joiden maksaentsyymipitoisuus on yli kaksinkertainen normaalin ylärajaan nähden.

Pediatriset potilaat

Ketoconazole HRA -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys imidatsolisienilääkkeille.
- Akuutti tai krooninen maksasairaus ja/tai tilanne, jossa maksaentsyymien määrä ennen hoitoa ylittää yli kaksinkertaisesti normaalin ylärajan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Synnynnäinen tai myöhemmin todettu QT-ajan pidentyminen.
- Jonkin seuraavan lääkevalmisteen samanaikainen käyttö, sillä tämä voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia ja johtaa mahdollisesti hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin (ks. kohta 4.5):
 - o CYP3A4-entsyymin kautta metaboloituvat HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiini), sillä tähän liittyy lisääntynyt luustolihas- toksisuusriski, rabdomyolyysi mukaan lukien
 - o eplerenoni, sillä tähän liittyy lisääntynyt hyperkalemian ja hypotension riski
 - o aineet, joiden pitoisuus plasmassa voi kohota ja jotka voivat pidentää QT-aikaa: metadoni, disopyramidi, kinidiini, dronedaroni, pimotsidi, sertindoli, sakinaviiri (sakinaviiri/ritonaviiri 1000/100 mg kahdesti päivässä), ranolatsiini, mitsolastiini, halofantriini
 - o dabigatraani, sillä tähän liittyy lisääntynyt vuotoriski
 - o triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami ja alpratsolaami, sillä sedatiiviset vaikutukset voivat pidentyä ja voimistua ja hengityslamaa voi esiintyä
 - o ergot-alkaloidit, kuten dihydroergotamiini, ergometriini (ergonoviini), ergotamiini ja metyyliergometriini (metyyliergonoviini), sillä tähän liittyy ergotismin ja muiden vaikea-asteisten vasospastisten haittavaikutusten riski
 - o lurasidoni
 - o ketiapiini, sillä tähän liittyy lisääntynyt toksisuusriski
 - o telitromysiini ja klaritromysiini potilailla, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, sillä tähän liittyy lisääntynyt maksatoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen riski

- felodipiini ja nisoldipiini, sillä tähän liittyy lisääntynyt edeeman ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski
- kolkisiini potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä tähän liittyy lisääntynyt vaikeasteisten haittavaikutusten riski
- irinotekaani tämän lääkevalmisteen metaboliamuutosten vuoksi
- everolimuusi ja sirolimuusi (tunnetaan myös nimellä rapamysiini) näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuden kasvun vuoksi
- vardenafiili yli 75-vuotiaiden miesten hoidossa, sillä tämä lisää haittavaikutusten riskiä
- paritapreviiri/ombitasviiri (ritonaviiri), sillä nämä lisäävät haittavaikutusten riskiä
- fesoterodiini ja solifenasiini potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta
- tolvaptani: käytetään tietyn ”antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymässä” (SIADH).

Yllä oleva luettelo ei ole kattava lista kaikista aineista, joilla voi olla mahdollisesti hengenvaarallisiin reaktioihin johtavia yhteisvaikutuksia ketokonatsolin kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminnan seuraaminen

Kaikkien ketokonatsolia saavien potilaiden maksaentsyymejä on seurattava. Vaikea-asteisen maksatoksisuuden riskin vuoksi potilaiden tiivis seuranta on välttämätöntä (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisen toiminnan seuraaminen

Lisämunuaisen toimintaa on seurattava säännöllisesti, sillä lisämunuaisen vajaatoimintaa voi esiintyä hoidon aikana suhteellisen kortisolipuutteen tiloissa, mitkä voivat johtua lisääntyneestä glukokortikoiditarpeesta (esim. stressiin, kirurgiseen toimenpiteeseen tai infektiin liittymen); ja/tai liiallisen ketokonatsolihoiton seurauksena (potilailla, joita hoidetaan vain salpaushoidolla); tai jos glukokortikoidikorvaushoito on riittämätön (potilailla, joita hoidetaan salpaus- ja korvaushoidolla). Seerumin tai plasman ja/tai syljen kortisolin ja/tai virtsan vapaan kortisolin pitoisuutta on seurattava vähintäänviikon kuluessa ketokonatsolihoiton aloittamisesta ja säännöllisesti tämän jälkeen. Kun virtsan vapaan kortisolin tai plasman tai seerumin kortisolin pitoisuus on normalisoitunut tai lähellä tavoitearvoja ja ketokonatsolilääkevalmisteen tehokas annos on vakiintunut, seuranta voidaan jatkaa 3–6 kuukauden välein (ks. kohdasta 4.2 tiedot annoksen muuttamisesta lisämunuaisen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden kohdalla).

Kaikkia potilaita on seurattava ja heille on kerrottava hypokortisolismiin liittyvistä merkeistä ja oireista (esim. heikotus, väsymys, anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, laihtuminen, hypotensio, hyponatremia, hyperkalemia ja/tai hypoglykemia).

Jos kliiniset oireet viittaavat lisämunuaisen vajaatoimintaan, kortisolipitoisuus on mitattava ja ketokonatsolihoito on väliaikaisesti lopetettava tai annosta pienennettävä, ja kortikosteroidikorvaushoito on aloitettava tarpeen mukaan. Ketokonatsolin käyttö voidaan sitten aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Salpaus- ja korvaushoito

Potilaita, joita hoidetaan salpaus- ja korvaushoidolla, on opetettava säätämään glukokortikoidikorvaushoidon annosta stressitilanteissa (ks. kohta 4.2). Lisäksi heille on annettava potilaskortti hätätilanteita varten ja glukokortikoidia sisältävä hätäpakkaus.

QT-ajan seuraaminen

QT-aikaan liittyvien vaikutusten seuranta suositellaan. EKG on otettava:

- ennen ketokonatsolihoiton aloittamista
- viikon sisään hoidon aloittamisesta
- tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmistetta, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5), EKG-seuranta suositellaan.

Ehkäisy

Naisille on annettava kattavat tiedot raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on minimivaatimuksena käytettävä tehokasta ehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).

Mahalaukun vähäinen happamuus

Imeytyminen on heikompaa, jos mahalaukun happamuus vähenee. Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti happoa neutraloivilla lääkkeillä (esim. alumiinihydroksidilla), ne voidaan ottaa aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ketokonatsolitabletin ottamisesta. Aklorhydropotilaiden, esim. tiettyjen AIDS-potilaiden ja mahalaukun eritystä estäviä lääkkeitä (esim. H₂-antagonistit, protonipumpun estäjät) saavien potilaiden, on suotavaa ottaa ketokonatsolitabletit happaman juoman, esim. kolajuoman tai appelsiinimehun kanssa. Jos mahalaukun eritystä estäviä lääkevalmisteita otetaan samanaikaiseen käyttöön tai poistetaan samanaikaisesta käytöstä, ketokonatsoliannosta on säädettävä kortisolipitoisuuden mukaan.

Mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Ketokonatsolilla on vahva potentiaali aiheuttaa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Ketokonatsoli metaboloituu pääosin CYP3A4-entsyymien välityksellä. Vahvojen CYP3A4-entsyymien indusoijien samanaikainen käyttö voi pienentää ketokonatsolin hyötyosuutta. Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on arvioitava ketokonatsolihoitoa aloitettaessa, sillä ketokonatsoli on tunnettu vahva CYP3A4:n estäjä. Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista on tarkastettava suositukset koskien lääkkeen antoa samanaikaisesti vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa.

Ketokonatsoli on vahva CYP3A4:n estäjä: kun ketokonatsoli estää CYP3A4:n toiminnan, tämä voi lisätä potilaan altistusta monille lääkevalmisteille, jotka metaboloituvat tämän entsyymijärjestelmän kautta (ks. kohta 4.5).

Ketokonatsoli on myös vahva P-gp:n estäjä: kun ketokonatsoli estää P-gp:n toiminnan, tämä voi lisätä potilaan altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n substraatteja (ks. kohta 4.5).

CYP3A4:n kautta metaboloituvat ja/tai P-gp:n substraatit, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, voivat olla vasta-aiheisia tai niitä ei suositella riippuen niiden havaitusta tai odotetusta vaikutuksesta ketokonatsolin kanssa (seurauksena lääkeaineiden plasmapitoisuuden, AUC-arvon ja C_{max}-arvon suureneminen) ja lääkeaineiden tunnetuista terapeuttisista marginaaleista. Jotkin yhdistelmät voivat johtaa lisääntyneeseen kammiooperäisen takyarytmian riskiin, mukaan lukien mahdollisesti hengenvaarallinen kääntyvien karkien takykardia (ks. taulukko 1 Yhteisvaikutukset ja samanaikaista käyttöä koskevat suositukset, kohta 4.5).

Käyttö maksatoksisten lääkevalmisteiden kanssa

Ketokonatsolin ja muiden mahdollisesti maksatoksisia vaikutuksia omaavien lääkevalmisteiden (esim. parasetamolien) samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö voi johtaa suurentuneeseen maksavaurioiden riskiin.

Käyttö pasireotidin kanssa

Ketokonatsolin ja pasireotidin yhteiskäyttöä ei suositella, koska se voi johtaa QT-ajan pidentymiseen potilailla, joilla on sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Samanaikaiset tulehdukselliset/autoimmuunisairaudet

Tulehduksellisten/autoimmuunisairauksien kehittymistä tai pahenemista on raportoitu Cushingin oireyhtymän remissiovaiheen jälkeen, mukaan lukien tapaukset, joissa jälkihoito on toteutettu ketokonatsolilla. Potilaita, joilla on Cushingin oireyhtymä ja tulehduksellinen/autoimmuunisairaus, on valvottava kortisolipitoisuuden ketokonatsolilla normalisoitumisen jälkeen.

Alkoholi

Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä alkoholia hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Apuaineita koskeva varoitus

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, jotka ovat vasta-aiheisia ketokonatsolihoitoon aikana ja jotka johtavat mahdollisesti hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin:

- CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvat HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiini), sillä tähän liittyy lisääntynyt luustolihasten toksisuusriski, rhabdomyolyyysi mukaan lukien
- eplerenoni, sillä tähän liittyy lisääntynyt hyperkalemian ja hypotension riski
- aineet, joiden pitoisuus plasmassa voi kohota ja jotka voivat pidentää QT-aikaa: metadoni, disopyramidi, kinidiini, dronedaroni, pimotsidi, sertindoli, sakinaviiri (sakinaviiri/ritonaviiri 1000/100 mg kahdesti päivässä), ranolatsiini, mitsolastiini, halofantriini
- dabigatraani, sillä tähän liittyy lisääntynyt vuotoriski
- triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami ja alpratsolaami, sillä sedatiiviset vaikutukset voivat pidentyä ja voimistua ja hengityslamaa voi esiintyä
- ergot-alkaloidit, kuten dihydroergotamiini, ergometriini (ergonoviini), ergotamiini ja metyyliergometriini (metyyliergonoviini), sillä tähän liittyy ergotismien ja muiden vaikeasteisten vasospastisten haittavaikutusten riski
- lurasidoni
- ketiapiini, sillä tähän liittyy lisääntynyt toksisuusriski
- telitromysiini ja klaritromysiini potilailla, joilla on vaikeasteinen munuaisten vajaatoiminta, sillä tähän liittyy lisääntynyt maksatoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen riski
- felodipiini ja nisoldipiini, sillä tähän liittyy lisääntynyt edeeman ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski
- kolkisiini potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä tähän liittyy lisääntynyt vaikeasteisten haittavaikutusten riski
- irinotekaani tämän lääkevalmisteen metaboliamuutosten vuoksi
- everolimuusi ja sirolimuusi (tunnetaan myös nimellä rapamysiini) näiden lääkevalmisteiden plasmapitoisuuden kasvun vuoksi
- vardenafiili yli 75-vuotiaiden miesten hoidossa, sillä tämä lisää haittavaikutusten riskiä
- paritapreviiri/ombitasviiri (ritonaviiri), sillä nämä lisäävät haittavaikutusten riskiä
- fesoterodiini ja solifenasiini potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta
- tolvaptani: käytetään tietyn ”antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymässä” (SIADH).

Yllä oleva luettelo ei ole kattava lista kaikista aineista, joilla voi olla mahdollisesti hengenvaarallisiin reaktioihin johtavia yhteisvaikutuksia ketokonatsolin kanssa.

Ketokonatsolin imeytymiseen vaikuttavat lääkkeet

Mahalaukun happamuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet heikentävät ketokonatsolin imeytymistä (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset ketokonatsolin metaboliaan

Ketokonatsoli metaboloituu pääosin sytokromin CYP3A4 välityksellä.

Entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, isoniatsidin, nevirapiinin, mitotaanin ja fenytoiinin, käyttö voi pienentää merkittävästi ketokonatsolin hyötyosuutta. Ketokonatsolin ja entsyymien toimintaan voimakkaasti vaikuttavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. viruslääkkeet, kuten ritonaviiri, ritonaviiri-tehosteinen darunaviiri ja ritonaviiri-tehosteinen fosamprenaviiri) voivat lisätä ketokonatsolin hyötyosuutta. Näitä lääkevalmisteita on käytettävä varoen, jos niitä käytetään samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa, ja potilaita on seurattava tarkkaan lisämunuaisen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden varalta. Ketokonatsoliannosta on muutettava asianmukaisesti.

Ketokonatsolin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

- Ketokonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä ja se voi estää joidenkin tämän entsyymin avulla metaboloituvien lääkevalmisteiden hajoamista. Tämä voi johtaa näiden lääkkeiden vaikutusten lisääntymiseen ja/tai pidentymiseen, haittavaikutukset mukaan lukien.
- *In vitro* -tiedot osoittavat, että ketokonatsoli on CYP1A2:n estäjä eikä se estä merkittävästi CYP 2A6:ta ja 2E1:tä. Ketokonatsolin toimimista CYP2B6:n, 2C9/C8:n, 2C19:n ja 2D6:n estäjänä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina ei voida sulkea pois.
- Ketokonatsoli voi estää lääkevalmisteiden P-gp-välitteistä kulkeutumista kehossa, mikä voi johtaa kyseisten lääkevalmisteiden korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.
- Ketokonatsoli estää BCRP-proteiinia (Breast Cancer Resistance Protein) *in vitro* -tutkimuksissa. Estotiedot viittaavat siihen, että yhteisvaikutusriskiä BCRP:n substraattien kanssa ei voida sulkea pois systeemillä tasolla erittäin suurilla ketokonatsoliannoksilla. Ketokonatsoli voi kuitenkin estää BCRP:tä suolistotasolla kliinisesti merkittävässä pitoisuuksissa. Ottaen huomioon ketokonatsolin nopean imeytymisen, BCRP-substraattien ottamista on siirrettävä kahdella tunnilla ketokonatsolin oton jälkeen.

Taulukko 1 Yhteisvaikutukset ja samanaikaista käyttöä koskevat suositukset.

Alla olevassa taulukossa luetellaan ketokonatsolin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (nousu kuvataan merkillä ”↑”, lasku merkillä ”↓”, ja muuttumaton tilanne merkillä ”↔”). Alla olevassa taulukossa mainittujen yhteisvaikutusten voimakkuudet eivät ole absoluuttisia arvoja ja annetulla ketokonatsoliannoksella voi olla niihin vaikutusta, ts. useat tulokset on raportoitu 200 mg:n ketokonatsoliannoksella, jolloin yhteisvaikutuksen voidaan odottaa olevan voimakkaampi suurempaa annosta ja/tai lyhyempää annosväliä käytettäessä. Alla esitetty luettelo ei ole kattava lista ketokonatsolin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista.

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>Opioidianalgeetit</i>		
Metadoni	Mahdollinen ↑ metadonin plasmapitoisuudessa.	Vasta-aiheinen vaikea-asteisten kardiovaskulaaristen tapahtumien kohonneen riskin vuoksi mukaan lukien QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia tai hengitys- tai keskushermostolama (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Buprenorfiini, IV ja kielen alle	Buprenorfiini: AUC: ↑ 1,5-kertainen C _{max} : ↑ 1,7-kertainen	Tarkka seuranta. Buprenorfiiniannosta on muutettava.
Alfentaniili, fentanylili	Mahdollinen ↑ alfentaniiliin ja fentanylilin plasmapitoisuudessa.	Haittavaikutusten (hengityslama, sedaatio) tarkkaa seuranta suositellaan. Alfentaniili- ja fentanyliliannosta voi olla tarpeen pienentää.
Oksikodoni	↑ on havaittu oksikodonin plasmapitoisuudessa	Tarkka seuranta. Oksikodoniannosta voidaan muuttaa.
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Disopyramidi Kinidiini	Mahdollinen ↑ disopyramidin ja kinidiinin plasmapitoisuudessa.	Vasta-aiheinen vaikea-asteisten kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin vuoksi mukaan lukien QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.3).
Dronedaroni	Toistuvat ketokonatsolin 200 mg:n päiväannokset johtivat dronedaronialtistuksen 17-kertaiseen lisääntymiseen.	
Digoksiini	Mahdollinen ↑ digoksiinin plasmapitoisuudessa.	Digoksiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan.
<i>Antikoagulantit ja verihiihtaleaggregaation estäjät</i>		
Dabigatraani	Dabigatraani: AUC: ↑ 2,6-kertainen C _{max} : ↑ 2,5-kertainen	Vasta-aiheinen lisääntyneen vuotoriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Rivaroksabaani	Rivaroksabaani: AUC: ↑ 2,6-kertainen C _{max} : ↑ 1,7-kertainen	Ei suositella korkean vuotoriskin vuoksi.
Apiksabaani	Apiksabaani AUC: ↑ 2-kertainen C _{max} : ↑ 1,6-kertainen	Ei suositella korkean vuotoriskin vuoksi.
Silostatsoli	Silostatsoli: AUC: ↑ 2,2-kertainen Silostatsolin yleinen farmakologinen aktiivisuus nousee 35 %, kun sitä annetaan samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa.	Tarkka seuranta. Ketoconazole HRA:n kanssa samanaikaisesti käytettynä suositellaan 50 mg:n silostatsoliannosta kahdesti päivässä.
Varfariini ja muut kumariinin kaltaiset lääkkeet	Mahdollinen ↑ varfariinin plasmapitoisuudessa.	Tarkka seuranta. INR-seuranta (International normalised ratio) suositellaan.
Edoksabaani	AUC: ↑ 1,8-kertainen C _{max} : ↑ 1,8-kertainen	Edoksabaaniannosta on pienennettävä, kun käytetään samanaikaisesti, katso lisätiedot edoksabaanin valmisteyhteenvedosta.
<i>Antikonvulsantit</i>		
Karbamatsepiini Fenytoiini	Mahdollinen ↑ karbamatsepiinin ja fenytoiinin plasmapitoisuudessa. Mahdollinen ↓ ketokonatsolin plasmapitoisuudessa on odotettavissa.	Ei suositella. (Ks. myös kohta Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Ketoconazole HRA:n metaboliaan.)

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	(CYP3A-entsyymin induktio)	
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Repaglinidi	Repaglinidi: AUC: ↑ 1,2-kertainen C _{max} : ↑ 1,2-kertainen	Tarkka seuranta. Repaglinidiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Saksagliptiini	Saksagliptiini: AUC: ↑ 2,5-kertainen C _{max} : ↑ 1,6-kertainen Liittyy aktiivisen metaboliitin vastaavien arvojen pienenemiseen.	Tarkka seuranta. Saksagliptiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Tolbutamidi	Tolbutamidi: AUC: ↑ 1,7-kertainen	Tarkka seuranta. Tolbutamidiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
<i>Infektiolääkkeet</i>		
Rifabutiini Rifampisiini Isoniatsidi	Mahdollinen ↑ rifabutiinin plasmapitoisuudessa. Mahdollinen ↓ ketokonatsolin plasmapitoisuudessa on odotettavissa. (CYP3A4-entsyymin induktio).	Ei suositella. (Ks. myös kohta Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Ketoconazole HRA:n metaboliaan.)
Telitromysiini Klaritromysiini	Telitromysiini: AUC: ↑ 2-kertainen C _{max} : ↑ 1,5-kertainen Mahdollinen ↑ klaritromysiinin plasmapitoisuudessa.	Ei suositella. Vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, sillä tähän liittyy QT- ajan pidentymisen ja vaikea-asteisten maksaan liittyvien haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.3).
Isavukonatsoli	AUC: ↑ 5-kertainen C _{max} : ↑ 1,1-kertainen	Ei suositella isavukonatsolin haittavaikutusten kohonneen riskin vuoksi, katso lisätiedot isavukonatsolin valmisteyhteenvedosta.
Pratsikvanteli	↑ on havaittu pratsikvantelin plasmapitoisuudessa	Tarkka seuranta. Pratsikvantelin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
<i>Migreenilääkkeet</i>		
Ergot-alkaloidit, kuten dihydroergotamiini, ergometriini (ergonoviini), ergotamiini ja metyyliergometriini (metyyliergonoviini)	Mahdollinen ↑ ergot-alkaloidien plasmapitoisuudessa.	Vasta-aiheisia, sillä tähän liittyy ergotismia ja muiden vaikea-asteisten vasospastisten haittatapahtumien kohonnut riski (ks. kohta 4.3).
Eletriptaani	Eletriptaani: AUC: ↑ 5,9-kertainen C _{max} : ↑ 2,7-kertainen	Ei suositella.
<i>Solunsalpaajat</i>		
Irinotekaani	Irinotekaani: AUC: ↑ 2,1-kertainen	Vasta-aiheista tämän lääkevalmisteiden metaboliamuutosten vuoksi (ks. kohta 4.3).
Sunitinibi Dasatinibi Lapatinibi Nilotinibi	Sunitinibi AUC: ↑ 1,5-kertainen C _{max} : ↑ 1,5-kertainen Lapatinibi:	Ei suositella näiden lääkkeiden lisääntyneen altistusriskin ja QT-ajan pidentymisen vuoksi.

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Erlotinibi Dabrafenibi Kabotsantinibi	AUC: ↑ 3,6-kertainen Nilotinibi: AUC: ↑ 3,0-kertainen Erlotinibi: AUC: ↑ 1,9-kertainen C _{max} : ↑ 1,7-kertainen Dasatinibi ↑ on havaittu dasatinibin plasmapitoisuudessa Dabrafenibi AUC: ↑ 1,7-kertainen C _{max} : ↑ 1,3-kertainen Kabotsantinibi AUC: ↑ 1,4-kertainen C _{max} : ↔	
Ibrutinibi	Ibrutinibi: AUC: ↑ 24-kertainen C _{max} : ↑ 29-kertainen	Ei suositella, sillä se saattaa lisätä ibrutinibiin liittyvää toksisuutta.
Kritsotinibi	Kritsotinibi AUC: ↑ 3,2-kertainen C _{max} : ↑ 1,4-kertainen	Ei suositella QT-ajan pidentymisriskin ja vakavien hepaattisten haittavaikutusten riskin vuoksi. QT-ajan pidentymisen seuranta, jos käytetään samanaikaisesti.
Bortetsomibi Busulfaani Dosetakseli Imatinibi Kabatsitakseli	Bortetsomibi: AUC: ↑ 1,4-kertainen Imatinibi: AUC: ↑ 1,4-kertainen C _{max} : ↑ 1,3-kertainen ↑ on havaittu dosetakselin plasmapitoisuudessa Mahdollinen ↑ busulfaanin plasmapitoisuudessa. Kabatsitakseli AUC: ↑ 1,3-kertainen	Tarkka seuranta. Kunkin lääkkeen kohdalla annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Paklitakseli	Paklitakseli: Paklitakselikonsentraatin kohdalla ei havaittu muutoksia plasmapitoisuudessa. Tutkimuksia ei tehty albumiinin sitoutuneista nanohiukkasista.	Tarkka seuranta. Paklitakseliannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Vinkristiini, vinblastiini (vinka-alkaloidit)	Mahdollinen ↑ vinka-alkaloidien plasmapitoisuudessa-	Tarkka seuranta, sillä käyttö voi aiheuttaa haittavaikutusten aiempaa esiintymistä ja/tai niiden muuttumista vaikea-asteisimmiksi.
<i>Psykoosi-, ahdistus- ja unilääkkeet</i>		
Triatsolaami Alpratsolaami Midatsolaami, suun kautta	AUC: ↑ on havaittu C _{max} : ↑ on havaittu	Vasta-aiheinen mahdollisesti pidentyneen tai lisääntyneen sedaation ja hengityslaman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Lurasidoni	Lurasidoni: AUC: ↑ 9-kertainen C _{max} : ↑ 6-kertainen	Vasta-aiheinen haittatapahtumien kohonneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Pimotsidi	Mahdollinen ↑ pimotsidin plasmaapitoisuudessa.	Vasta-aiheinen vaikea-asteisten kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin vuoksi mukaan lukien QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.3).
Sertindoli	Mahdollinen ↑ sertindolin plasmaapitoisuudessa.	Vasta-aiheinen QT-ajan pidentymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Ketiapiini	Ketiapiini: AUC: ↑ 6,2-kertainen C _{max} : ↑ 3,4-kertainen	Vasta-aiheinen, sillä voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).
Haloperidoli	Mahdollinen ↑ haloperidolin plasmaapitoisuudessa.	Ei suositella QT-ajan pidentymisen ja ekstrapyramidaalisten oireiden kohonneen riskin vuoksi. Haloperidoliannosta voi olla tarpeen pienentää.
Reboksetiini	Reboksetiini: AUC: ↑ 1,5-kertainen molemmista enantiomeereistä	Ei suositella reboksetiinin kapean terapeuttisen marginaalin vuoksi.
Midatsolaami, IV	Midatsolaami: AUC: ↑ 1,6-kertainen	Tarkka seuranta. Midatsolaamiannoksen (IV) muuttaminen voi olla tarpeen.
Buspironi	Mahdollinen ↑ buspironin plasmaapitoisuudessa.	Tarkka seuranta. Buspironiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Aripipratsoli	Aripipratsoli AUC: ↑ 1,6-kertainen C _{max} : ↑ 1,4-kertainen	Tarkka seuranta. Aripipratsoliannosta on vähennettävä noin puoleen määrätystä annoksesta.
Risperidoni	Mahdollinen ↑ risperidonin AUC- arvossa:	Tarkka seuranta. Risperidoniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
<i>Viru­lääkkeet</i>		
Sakinaviiri (sakinaviiri/ritonaviiri 1000/100 mg kaksi kertaan päivässä)	Sakinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonatsoli AUC: ↑ 2,7-kertainen C _{max} : ↑ 1,5-kertainen (ritonaviiri estää CYP3A4-entsyymiä)	Vasta-aiheinen QT-ajan pidentymisriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Paritapreviiri/Ombitasviiri (ritonaviiri)	Paritapreviiri: AUC: ↑ 2,2-kertainen C _{max} : ↑ 1,7-kertainen Ombitasviiri: AUC: ↑ 1,3-kertainen C _{max} : ↔ Ketokonatsoli: AUC: ↑ 2,1-kertainen C _{max} : ↑ 1,1-kertainen t _{1/2} : ↑ 4-kertainen	Vasta-aiheinen hättävien vaikutusten kohonneen riskin vuoksi (katso kohta 4.3).
Nevirapiini	Ketokonatsoli: AUC: ↓ 0,28-kertainen C _{max} : ↓ 0,56-kertainen	Ei suositella

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Nevirapiinin plasmapitoisuus: ↑1,15– 1,28-kertainen verrattuna historiallisiin kontrolleihin (CYP3A-entsyymin induktio)	
Maraviroki	Maraviroki: AUC: ↑ 5-kertainen C _{max} : ↑ 3,4-kertainen	Tarkka seuranta. Maravirokiannos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti päivässä.
Indinaviiri	Indinaviiri (600 mg kolmesti päivässä): AUC= 0,8-kertainen C _{min} : ↑ 1,3-kertainen (Suhteessa pelkkään indinaviiriin 800 mg kolmesti päivässä)	Tarkka seuranta. Indinaviiriannoksen pienentämistä 600 mg:aan kahdeksan tunnin välein on harkittava.
Ritonaviiri	Ketokonatsoli: AUC: ↑ 3,4-kertainen C _{max} : ↑ 1,6-kertainen (CYP3A-entsyymin esto)	Ketokonatsoliannoksen pienentämistä on harkittava, kun samanaikaisesti annetaan ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokineettisenä voimistajana. (Ks. myös kohta Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Ketoconazole HRA:n metaboliaan.)
<i>Beetasalpaajat</i>		
Nadololi	↑ on havaittu nadololin plasmapitoisuudessa	Tarkka seuranta. Nadololiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
<i>Kalsiumkanavan salpaajat</i>		
Felodipiini Nisoldipiini	AUC: ↑ on havaittu C _{max} : ↑ on havaittu	Vasta-aiheinen, sillä tähän liittyy lisääntynyt edeman ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski (ks. kohta 4.3).
Muut dihydropyridiinit Verapamiili	Mahdollinen ↑ näiden lääkkeiden plasmapitoisuudessa.	Tarkka seuranta. Dihydropyridiini- ja verapamiiliannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
<i>Kardiovaskulaariset lääkkeet, sekalaiset</i>		
Ranolatsiini	Ranolatsiini: AUC: ↑ 3,0–3,9-kertainen	Vasta-aiheinen vaikea-asteisten kardiovaskulaaristen tapahtumien mahdollisuuden vuoksi mukaan lukien QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.3).
Bosentaani	Bosentaani: AUC: ↑ 2-kertainen C _{max} : ↑ 2-kertainen	Ei suositella mahdollisen maksatoksisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
Aliskireeni	Aliskireeni: AUC: ↑ 1,8-kertainen	Tarkka seuranta. Aliskireeniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
<i>Diureetit</i>		
Eplerenoni	Eplerenoni: AUC: ↑ 5,5-kertainen	Vasta-aiheinen hyperkalemian ja hypotension kohonneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
<i>Maha-suolikanavan lääkkeet</i>		
Aprepitantti	Aprepitantti:	Tarkka seuranta.

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	AUC: ↑ 5-kertainen	Aprepitanttiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Domperidoni	Domperidoni: AUC: ↑ 3,0-kertainen C _{max} : ↑ 3,0-kertainen	Ei suositella QT-ajan pidentymiseen liittyvän kohonneen riskin vuoksi.
Naloksegoli	Naloksegoli AUC: ↑ 12,9-kertainen C _{max} : ↑ 9,6-kertainen	Ei suositella
Immunosuppressantit		
Everolimuusi Sirolimuusi (rapamysiini)	Everolimuusi: AUC: ↑ 15,3-kertainen C _{max} : ↑ 4,1-kertainen Sirolimuusi (rapamysiini): AUC: ↑ 10,9-kertainen C _{max} : ↑ 4,4-kertainen	Vasta-aiheinen näiden lääkeaineiden pitoisuuden merkittävän nousun vuoksi (ks. kohta 4.3).
Temsirolimuusi Takrolimuusi Siklosporiini Budesonidi Siklesonidi	Temsirolimuusi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Siklesonidin aktiivinen metaboliitti: AUC: ↑ 3,5-kertainen Muut lääkkeet ↑ on havaittu näiden lääkkeiden plasmapitoisuudessa	Ei suositella, ellei välttämätöntä. Näiden lääkkeiden annoksen muuttaminen ja potilaan tarkka seuranta voivat olla tarpeen.
Deksametasoni, flutikasoni, metyyliprednisoloni	Mahdollinen ↑ näiden lääkkeiden plasmapitoisuudessa.	Tarkka seuranta. Näiden lääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Lipidejä alentavat lääkkeet		
Lovastatiini, simvastatiini, atorvastatiini*	Mahdollinen ↑ näiden lääkkeiden plasmapitoisuudessa.	Vasta-aiheisia, sillä tähän liittyy lisääntynyt luustolihasen toksisuusriski, rabdomyolyyysi mukaan lukien (ks. kohta 4.3).
Hengityselimistön lääkkeet		
Salmeteroli	Salmeteroli AUC: ↑ 15-kertainen C _{max} : ↑ 1,4-kertainen	Ei suositella QT-ajan pidentymiseen liittyvän kohonneen riskin vuoksi.
Urologiset lääkkeet		
Fesoterodiini Tolterodiini Solifenasiini	Fesoterodiinin aktiivinen metaboliitti AUC: ↑ 2,3-kertainen C _{max} : ↑ 2,0-kertainen Solifenasiini: AUC: ↑ 3,0-kertainen ↑ on havaittu tolterodiinin plasmapitoisuudessa	Ei suositella QT-ajan pidentymiseen liittyvän kohonneen riskin vuoksi. Fesoterodiini ja solifenasiini ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).
Fosfodiesteriinin (PDE5:n) estäjät		
Sildenafil Tadalafiili	Tadalafiili: AUC: ↑ 4-kertainen	Ei suositella haittatapahtumien kohonneen riskin vuoksi.

Lääkevalmiste terapeuttisen ryhmän mukaan	Odotettu vaikutus lääketasolla	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Vardenafiili	C_{max} : ↑ 1,2-kertainen Vardenafiili: AUC: ↑ 10-kertainen C_{max} : ↑ 4-kertainen Mahdollinen ↑ sildenafilin plasma-pitoisuudessa.	Vardenafiili on vasta-aiheista yli 75- vuotiaiden miesten hoidossa (ks. kohta 4.3).
Muut		
Tolvaptaani	↑ on havaittu tolvaptaanin plasma-pitoisuudessa	Vasta-aiheinen kohonneen plasma-pitoisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
Mitsolastiini Halofantriini	Mahdollinen ↑ näiden lääkkeiden plasma-pitoisuudessa.	Vasta-aiheinen vaikea-asteisten kardiovaskulaaristen tapahtumien mahdollisuuden vuoksi mukaan lukien QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.3).
Kolkisiini	↑ on havaittu kolkisiinin plasma-pitoisuudessa	Ei suositella mahdollisen kolkisiiniin liittyvän toksisuuden lisääntymisen vuoksi. Vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).
Sinakalseetti	Sinakalseetti AUC: ↑ 2-kertainen C_{max} : ↑ 2-kertainen	Tarkka seuranta. Sinakalsettiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Ebastiini	↑ on havaittu ebastiinin plasma-pitoisuudessa	Ei suositella QT-ajan pidentymiseen liittyvän kohonneen riskin vuoksi.

* Rosuvastatiini ei ole CYP3A4:n substraatti. Ketokonatsoli ei aiheuttanut muutoksia rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan, eikä siksi ole todennäköistä, että ketokonatsolin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö lisääisi rosuvastatiinin toksisuusriskiä. Muita statiineja, jotka eivät ole CYP3A4:n substraatteja (pravastatiini ja fluvastatiini), voidaan antaa samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa.

Muut yhteisvaikutukset

Poikkeustapauksissa on raportoitu disulfiraamin kaltaisista reaktioista, kun ketokonatsolia käytettiin alkoholin kanssa. Oireisiin kuuluvat punastuminen, ihottuma, perifeerinen edeema, pahoinvointi ja päänsärky. Kaikki oireet katosivat kokonaan muutaman tunnin kuluessa.

Ketokonatsolin ja pasireotidin yhteiskäyttöä ei suositella, koska se voi johtaa QT-ajan pidentymiseen potilailla, joilla on sydämen rytmihäiriöitä.

Mitkään tutkimustulokset eivät viittaa siihen, että ketokonatsolilla ja muilla steroidogeneesin estäjillä (ts. metyraponin) olisi yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ketokonatsolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Prekliiniset tiedot osoittavat, että ketokonatsoli läpäisee istukan ja on teratogeeninen. Ketokonatsoli on vasta-aiheista raskauden aikana eikä sitä

saa määrätä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3).

Imetys

Koska ketokonatsoli erittyy äidinmaitoon, Ketoconazole HRA -valmisteella hoidettavat naiset eivät saa imettää (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia urosten ja naaraiden lisääntymisparametreihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ketokonatsolilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on varoitettava mahdollisesta huimauksesta ja uneliaisuudesta (ks. kohta 4.8) ja heitä on neuvottava pidättäytymään ajamisesta ja koneiden käytöstä, jos näitä oireita ilmenee.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat lisämunuaisen vajaatoiminta, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli, kutina, ihottuma ja maksaentsyymien nousu.

Vaikea-asteisin haittavaikutus on maksatoksisuus, joka ilmenee ensisijaisesti akuuttina heptosellulaarisena toksisuutena, mutta voi johtaa myös kolestaattiseen vaurioon tai sekatoksisuuteen. ASAT-, ALAT-, gammaGT-, bilirubiini- ja alkalisen fosfaatin arvoja on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Ketokonatsolin turvallisuutta on arvioitu julkaistun kirjallisuuden ja ketokonatsolin sienilääkehoitona käytön pohjalta.

Alla olevassa taulukossa 2 luetellut haittavaikutukset on luokiteltu elinluokitusjärjestelmän mukaan. Esiintymistiheys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutusten esiintyvyys ja kirjallisuudessa raportoidut merkittävät laboratorioarvojen muutokset aikuisilla ja nuorilla potilailla

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Melko harvinainen	Trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen	Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki, anafylaktoidinen reaktio ja anafylaktinen reaktio ja angioedeema
<i>Umpieritys</i>	Yleinen	Lisämunuaisen vajaatoiminta
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon	Alkoholi-intoleranssi, anoreksia, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Tuntematon	Unettomuus, hermostuneisuus
<i>Hermosto</i>	Melko harvinainen	Päänsärky, huimaus, uneliaisuus

	Tuntematon	Kallonsisäisen paineen nousu (papilledeema, aukileen pullistuminen), parestesia
<i>Silmät</i>	Tuntematon	Valonarkuus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Tuntematon	Nenäverenvuoto
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen Tuntematon	Pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, ripuli Ylävatsavaivat (dyspepsia), ilmavaivat, kielen värjäytyminen, suun kuivuminen, makuaistin häiriöt
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleinen Harvinainen	Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa Vaikea-asteinen maksatoksisuus mukaan lukien keltaisuus, hepatiitti, maksanekroosi, maksakirroosi, maksan vajaatoiminta mukaan lukien elinsiirtoa vaativat tilat tai kuolemaan johtavat tilat
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Kutina, ihottuma Urtikaria, hiustenlähtö Valonarkuus, erythema multiforme, dermatiitti, eryteema, kseroderma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Tuntematon	Myalgia, artralgia
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Tuntematon	Kuukautishäiriöt, atsoospermia, erektiohäiriöt, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Voimattomuus Kuume Perifeerinen edeema, huonovointisuus, kuumat aallot
<i>Tutkimukset</i>	Hyvin yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Maksaentsyymien nousu Verihiutaleiden määrän pieneneminen Testosteronipitoisuuden väliaikainen lasku

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Maksatoksisuus

Ketokonatsolihoiton aiheuttama vaikea-asteinen maksatoksisuus on harvinaista (1 / 15 000). Yleisimmin tämän on havaittu ilmenevän akuuttina heptosellulaarisena toksisuutena, tai kolestaattisena vauriona tai sekatoksisuutena. Kuolemaan johtaneista tapauksista on raportoitu erityisesti silloin, kun hoitoa on jatkettu maksaentsyymien noususta huolimatta. Maksaentsyymien nousua ($\leq 5N$ ja $> 5N$) havaittiin $\sim 13,5\%$:lla ja $\sim 2,5\%$:lla potilaista ja sitä esiintyi pääosin kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Maksaentsyymipitoisuus palasi normaaliksi 2–12 viikon kuluessa annoksen pienentämisestä tai ketokonatsolin käytön lopettamisesta. Maksatoksisuus ei näytä olevan annosriippuvaista. Kaikki mahdolliset maksatoksisuuteen liittyvät tekijät ja ennen ketokonatsolihoiton aloittamista havaitut poikkeavat maksaentsyymipitoisuudet on otettava huomioon ennen kuin harkitaan ketokonatsolihoitoa. Ketokonatsolia ei saa antaa, jos maksaentsyymien määrä ylittää yli 2-kertaisesti normaalin ylärajan tai jos samaan aikaan käytetään muita maksatoksisia lääkevalmisteita. Maksaentsyymejä on seurattava viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja tämän jälkeen kuukausittain kuuden kuukauden ajan. Jos maksaentsyymien havaitaan olevan koholla alle 3-kertaisesti normaalin ylärajaan nähden, maksan toimintaa on seurattava tarkoin ja päivittäistä annosta on laskettava ainakin 200 mg:lla. Jos maksaentsyymien määrä on yli 3-kertainen normaalin ylärajaan nähden, ketokonatsolin

käyttö on lopetettava välittömästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen vaikea-asteisen maksatoksisuuden riskin vuoksi.

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Lisämunuaisen vajaatoimintaa voi esiintyä ketokonatsolihoitoa saavissa potilaissa, jotka eivät saa kortikosteroidikorvaushoitoa (pelkkä salpaushoito) tai tapauksissa, joissa glukokortikoidikorvaushoito ei ole riittävää (potilaat, jotka saavat salpaus- ja korvaushoitoa). Potilaita on seurattava ja heille on kerrottava hypokortisolismiin liittyvistä merkeistä ja oireista (esim. heikotus, väsymys, anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, hyponatremia, hyperkalemia tai hypoglykemia). Lisämunuaisen vajaatoiminta voidaan havaita plasman/seerumin tai syljen kortisolipitoisuuden säännöllisessä kliinisessä arvioinnissa ja seurannassa. Jos kyseessä on lisämunuaisen vajaatoiminta, Ketoconazole HRA -hoito on väliaikaisesti lopetettava tai annosta pienennettävä, ja kortikosteroidikorvaushoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Pediatriset potilaat

Maksatoksisuuden esiintyvyys voi olla yleisempää nuorilla kuin aikuisilla. Kirjallisten lähteiden mukaan kahdelle pediatriselle potilaalle kehittyi vaikea-asteinen maksatoksisuus, kun 24 pediatrista potilasta hoidettiin ketokonatsolilla. 14-vuotiaassa tytössä, jonka Cushingin oireyhtymää hoidettiin 200 mg:n ketokonatsoliannoksella kahdesti päivässä, todettiin kuukautta myöhemmin keltaisuutta, kuumetta, anoreksiaa, pahoinvointia ja oksentelua. Ketokonatsolin anto lopetettiin, mutta potilaan tila huononi nopeasti ja hän menehtyi. 17-vuotiaalla tytöllä oli lisämunuaisen karsinooma ja maksametastaaseja, ja sairautta hoidettiin ketokonatsoliannoksella 1 200 mg/vrk. Maksan toimintakokeissa havaittiin muutoksia 22 päivän kohdalla. Kun ketokonatsolin anto lopetettiin, maksaentsyymit palautuivat normaalille tasolle kolmen viikon kuluessa (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ketokonatsolille ei ole tiedossa vasta-ainetta. Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävä enimmäisannos on 1 600 mg/vrk.

Tahattomissa yliannostustapauksissa hoito on oireenmukaista. Mahahuuhtelu on mahdollista tunnin kuluessa tablettien nielemisestä. Lääkehiiltä voidaan antaa, jos se katsotaan sopivaksi.

Jos havaitaan lisämunuaisen vajaatoimintaan viittaavia merkkejä, yleisten lääkevalmisteen eliminointiin ja sen imeytymisen vähentämiseen tähtävien toimenpiteiden lisäksi annettava kerta-annoksena 100 mg hydrokortisonia suola- ja glukoosiliuosten kanssa. Tarkka seuranta on välttämätöntä: verenpainetta ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa on valvottava muutaman päivän ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: SYSTEEMISESTI KÄYTETTÄVÄT KORTIKOSTEROIDIT, kortikosteroidiantagonistit. ATC-koodi: H02CA03.

Vaikutusmekanismi

Ketokonatsoli on steroidogeneesin estäjä. Ketokonatsoli on imidatsolijohdannainen. Se on voimakas kortisolisynteesin estäjä, sillä se pystyy estämään useita sytokromi P450:n entsyymejä lisämunuaisessa. Ketokonatsoli estää lähinnä 17 α -hydroksylaasin toimintaa, mutta myös 11-hydroksylaation vaiheita, ja korkeampia annoksia käytettäessä myös kolesterolin sivuketjuja pilkkovaa entsyymiä. Tästä syystä ketokonatsoli on kortisolien ja aldosteronin synteesin estäjä. Ketokonatsoli on myös voimakas

androgenisynteesin estäjä, sillä se estää C17-20-lyyaasien toimintaa lisämunuaisissa ja myös Leydigin soluissa.

Lisämunuaisia salpaavan vaikutuksen lisäksi ketokonatsolilla voi olla myös suoria vaikutuksia kortikotrooppisiin kasvainsoluihin Cushingin oireyhtymää sairastavilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ketokonatsolin tehoa ja turvallisuutta mistä tahansa syystä aiheutuvan Cushingin oireyhtymän hoidossa on kuvattu useissa julkaistuissa retrospektiivisissä tutkimuksissa, potilastietoihin perustuvissa katsauksissa ja tapaustutkimuksissa. Kortisolipitoisuuden seuranta, joko seerumista/plasmasta tai virtsasta, sekä Cushingin oireyhtymän kliinisten oireiden arviointia käytettiin hoidon tehon arvioinnissa. Ketokonatsolilla on hoidettu yli 800 potilasta, joiden hoidon kesto ja modaaliteetti on vaihdellut. Noin 200 potilasta hoidettiin yli kuuden kuukauden ajan ja joitakin heistä hoidettiin useiden vuosien ajan.

Virtsan vapaan kortisolipitoisuus normalisoitui noin 50 prosentilla ketokonatsolipotilaita. Vaste prosentit vaihtelivat 43 ja 80 prosentin välillä riippuen tutkimuksesta ja siitä, millaisia kriteerejä käyttäen vaste määriteltiin. Noin 75 %:lla potilaista virtsan vapaan kortisolipitoisuus laski ketokonatsolilla yli 50 % verrattuna tilanteeseen ennen hoidon aloittamista.

Yhdistelmähoito

Ketokonatsolia on käytetty monoterapiana, mutta myös yhdistelmähoitona muiden lääkevalmisteiden kanssa (pääosin metyraponin kanssa) potilaille, joiden sairaus on vaikea-asteisempi, joiden kohdalla yhdellä vaikuttavalla aineella ei saavutettu täydellistä vastetta tai joiden kohdalla vähintään yhden lääkevalmisteen annosta oli pienennettävä siedettävyyden parantamiseksi. Ketokonatsolia on käytetty myös yhdistettynä muihin hoitomuotoihin, kuten leikkaushoitoon ja aivolisäkkeen sädehoitoon. Yhteenvetona ketokonatsolin osoitettiin olevan tehokas lääkevalmiste kortisolipitoisuuden normalisointiin mistä tahansa syystä johtuvan Cushingin oireyhtymän hoidossa, ja jos potilas sietää ketokonatsolia, hoitoa voidaan jatkaa pitkään.

Pakoilmiö

Noin 10–15 %:lla ketokonatsolilla hoidetuista potilaista havaitaan ”pakoilmiö” (escape phenomenon), minkä vuoksi näiden potilaiden pitkäkestoinen kliininen ja biokemiallinen seuranta on välttämätöntä. Jos tällainen ilmiö havaitaan, annosta voi olla tarpeen nostaa edelleen, jotta kortisolipitoisuus saadaan pidettyä normaalien rajoissa.

Käyttö Cushingin oireyhtymän hoidossa

Kirjallisuudessa on tiedot 535 Cushingin oireyhtymää sairastavasta ketokonatsolilla hoidetusta potilaasta sekä 13 yksittäisestä tapaustutkimuksesta. Useissa ranskalaisklinikoissa toteutetussa retrospektiivisessä tutkimuksessa seurattiin 200 Cushingin oireyhtymää sairastavaa potilasta vuosina 1995–2012. Viimeisellä käynnillä 78 potilaan (49,3 %) kortisolipitoisuus oli hallinnassa, 37 potilaalla (23,4 %) se oli osittain hallinnassa (virtsan vapaan kortisolipitoisuus oli pienentynyt ainakin 50 %, mutta se ei ollut normalisoitunut) ja 43 potilaalla (27,2 %) virtsan vapaan kortisolipitoisuudessa ei ollut tapahtunut muutosta. Viimeisellä seurantakäynnillä kliiniset merkit olivat parantuneet 74/134 potilaalla (55,2 %), hypertensio 36/90 potilaalla (40 %), hypokalemia 10/26 potilaalla (38,4 %) ja diabetes 23/39 potilaalla (59 %).

Käyttö ektooppisen kortikotropiinin (ACTH) oireyhtymän hoidossa

Tässä tarkasteltiin 91 ektooppista ACTH-oireyhtymää sairastavan ketokonatsolilla hoidetun potilaan tietoja sekä 18 yksittäistä tapaustutkimusta. Kanadalaistutkimuksessa 12 arvioitavissa olevasta potilaasta (potilaita yhteensä 15) kymmenellä havaittiin virtsan vapaan kortisolipitoisuuden laskeneen, mutta vain viidellä tilanne korjaantui kokonaan ketokonatsoliannoksen ollessa 400 – 1 200 mg/vrk. Hypokalemian, metabolisen alkaloosin, diabeteksen ja hypertension oireissa havaittiin kliinistä parantumista, vaikka täyttä hormonivastetta ei saavutettukaan.

Käyttö ACTH-riippumattoman Cushingin oireyhtymän hoidossa

Kirjallisuudessa on tiedot ketokonatsolilla hoidetuista 17 potilaasta, joilla on lisämunuaisen kasvain ja kahdesta potilaasta, joilla on primaarinen nodulaarinen lisämunuaiskuoren liikakasvu (NAH) sekä 17 yksittäisestä tapaustutkimuksesta koskien potilaita, joilla on hyvän- tai pahanlaatuinen kasvain tai NAH ja

kahdesta pediatriisesta McCune-Albrightin oireyhtymätapauksesta. Hoidon aloittamisen jälkeen useimpien potilaiden oireissa havaittiin kliinistä kohentumista. Kuitenkin lisämunuaiskuoren karsinoomaa sairastavien potilaiden kohdalla hyperkortisolismin paraneminen ketokonatsolihoitolla oli joissain tapauksissa rajallista.

Pediatriset potilaat

Kirjallisuudessa on tiedot 24 ketokonatsolilla hoidetusta pediatriisesta potilaasta, joilla on endogeeninen Cushingin oireyhtymä. Näistä 16 oli iältään yli 12-vuotiaita ja kahdeksan alle 12-vuotiaita.

Pediatristen potilaiden ketokonatsolihoito mahdollisti virtsan vapaan kortisolipitoisuuden normalisoinnin ja tilan kliinisen paranemisen, mukaan lukien kasvuvauhdin ja sukurauhasten toiminnan palautumisen, sekä verenvapainen, Cushingin oireyhtymän piirteiden ja painonlaskun normalisoitumisen useimmissa tapauksissa. Yli 12-vuotiaille nuorille käytettiin samoja annoksia kuin endogeenistä Cushingin oireyhtymää sairastaville aikuispotilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ketokonatsoli on kaksiemäksinen vaikuttava aine ja sen liukeneminen ja imeytyminen vaatii siksi happamat olosuhteet. Plasman keskimääräinen huippupitoisuus, noin 3,5 µg/ml, saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa suun kautta ruokailun yhteydessä otetusta 200 mg:n kerta-annoksesta.

C_{max} ja AUC kasvavat enemmän kuin suhteessa annokseen. Vakaassa tilassa raportoitiin keskimääräisiä huippupitoisuuksia 1,7–15,6 µg/ml, kun päivittäinen kokonaisannos oli 200–1 200 mg.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin (pääosin albumiinifraktioon) *in vitro* on noin 99 %. Ketokonatsoli jakautuu laajasti kudoksiin, mutta vain vähäinen osuus siitä pääsee etenemään aivo-selkäydinnesteeseen.

Biotransformaatio

Ketokonatsoli metaboloituu laajamittaisesti suureksi määräksi inaktiivisia metaboliitteja. *In vitro* - tutkimuksissa on käynyt ilmi, että CYP3A4 on pääasiallinen ketokonatsolin metaboliassa mukana oleva entsyymi.

Tunnistetut päämetaboliareitit ovat imidatsoli- ja piperatsiinirenkaiden hapettuminen ja hajoaminen, oksidatiivinen O-dealkylaatio ja aromaattinen hydroksylaatio.

Ketokonatsoli on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä. Ketokonatsolin ei ole osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa.

Eliminaatio

Eliminaatio plasmasta on 2-vaiheinen. Puoliintumisaika on kaksi tuntia ensimmäisten kymmenen tunnin aikana ja kahdeksan tuntia tämän jälkeen. Ketokonatsolin puoliintumisaika kasvaa annoksen ja hoidon keston mukaan. Annosten ollessa > 400 mg/vrk on raportoitu 3–10 tunnin puoliintumisaikoja. Noin 13 % annoksesta erittyy virtsaan ja siitä 2–4 % säilyy muuttumattomana. Pääasiallisesti lääkeaine erittyy sapen kautta suolikanavaan.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Rajallisen tiedon perusteella ketokonatsolin farmakokineettiset parametrit (AUC, C_{max} ja puoliintumisaika) annoksilla 5–10 mg/kg/vrk (vastaa noin 200–800 mg:n päiväannoksia) ovat samat pediatriisilla ja aikuispotilailla.

Munuaissten vajaatoiminta

Ketokonatsolin farmakokinetiikka ei ole merkittävästi erilainen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla muihin potilaisiin verrattuna.

Iäkkäät potilaat

Iän vaikutuksesta ketokonatsolin farmakokinetiikkaan ei ole olemassa virallisia arvioita. Tiedot eivät viittaa siihen, että erityinen annoksen muuttaminen olisi tarpeen tässä potilasryhmässä.

In vitro -tiedot osoittavat, että ketokonatsoli on voimakas OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT3:n, OCT1:n ja OCT2:n estäjä sekä vähäisemmässä määrin OAT1:n ja BSEP:n estäjä. Ketokonatsolin toimimista näiden erilaisten kuljettajaproteiinien estäjänä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina ei voida sulkea pois.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ketokonatsolin toksikologinen profiili on varmistettu rotille ja koirille tehdyissä pitkäkestoisissa tutkimuksissa.

Luiden haurastumista ja jalkojen katkeamista raportoitiin rotilla, mutta sitä ei havaittu muilla lajeilla.

Ketokonatsolin farmakologisten vaikutusten mukaisesti lääkeaineella havaittiin olevan vaikutuksia rottien ja koirien lisämunuaiseen ja sukurauhasiin.

Maksaentsyymien nousua ja maksan histologisia muutoksia, jotka johtuivat annokseen liittyvän lipofuskiinin kerääntymisestä hepatosyytteihin, raportoitiin rotissa ja koirissa ketokonatsolin toistuvan annon jälkeen.

Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että ketokonatsoli estää ”delayed rectifier” -kaliumkanaviennopeasti aktivoituvaa osaa sydänlihassoluissa, pidentää aktiopotentiaalin kestoa ja saattaa pidentää QT-aikaa. EKG:ssä ei kuitenkaan havaittu muutoksia koirilla, kun päiväannos oli korkeintaan 40 mg/kg ja lääkeainetta annettiin 12 kuukauden ajan.

Ketokonatsoli ei ollut genotoksinen *in vitro* ja *in vivo*. Genotoksista potentiaalia ei kuitenkaan määritetty asianmukaisesti endogeenisen Cushingin oireyhtymän hoitoon ehdotetulla annoksella. Ketokonatsoli ei ole karsinogeeninen.

Lisääntymistutkimuksissa ketokonatsoli heikensi naaraiden ja urosten hedelmällisyyttä. Urosrotille ja koirille annetut 25 mg/kg:n tai tätä suuremmat annokset aiheuttivat muutoksia spermaan ja heikensivät rottien hedelmällisyyttä. Ketokonatsoliannoksella, joka oli enintään 40 mg/kg, naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen, kun taas 75 mg/kg:n ja tätä suuremmat annokset laskivat tiineyksien määrää ja vähensivät kiinnittymiskohtien lukumäärää. 80–160 mg/kg:n annokset estivät epäkypsien rottien ovulaation. Ketokonatsoliannokset \geq 40 mg/kg/vrk antavat viitteitä alkiotoksisuudesta ja teratogeenisyydestä rotilla ja kaneilla. Havaitut teratogeeniset vaikutukset olivat lähinnä luustomuutoksia mukaan lukien suulakihalkio, brakydaktylia, ektrodaktylia ja syndaktylia. Rotanpoikasten ketokonatsolihoito 30 päivän ajan 21 päivän ikäisestä alkaen viivästytti puberteetin alkua. Vaikutuksia ihmisen lisääntymiseen ei voida poissulkea. Tiineiden rottien ja marsujen ³H-ketokonatsolihoito viittaa siihen, että ketokonatsoli läpäisee istukan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 tabletin PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauksessa on 60 tablettia (kuusi 10 tabletin läpipainopakkausta).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/965/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 marraskuu 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: <PP kuukausi VVVV>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Monikansallinen havaintorekisteri, johon kootaan kliinistä tietoa Cushingin oireyhtymää sairastavista ja ketokonatsolia käyttäneistä potilaista (mieluiten käyttämällä mahdollisuuksien mukaan olemassa olevaa Cushingin oireyhtymän eurooppalaista rekisteriä (ERCUSYN), jos mahdollista) tavoitteena arvioida lääkkeen käyttötapoja ja dokumentoida ketokonatsolin tehoa ja turvallisuutta (esim. hepatotoksisuus ja QT-ajan pidentyminen).	Toimitetaan vuosittain

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketoconazole HRA 200 mg tabletit
ketokonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg ketokonatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ
PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/965/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ketoconazole HRA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketoconazole HRA 200 mg tabletit
ketokonatsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

HRA Pharma Rare Diseases

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ketoconazole HRA 200 mg tabletit ketokonatsoli

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ketoconazole HRA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ketoconazole HRA -valmistetta
3. Miten Ketoconazole HRA -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ketoconazole HRA -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ketoconazole HRA on ja mihin sitä käytetään

Ketoconazole HRA on lääkevalmiste, jonka vaikuttava aine on ketokonatsoli, jolla on kortikosteroideihin vastakkaisesti vaikuttavaa aktiivisuutta. Sitä käytetään endogeenisen Cushingin oireyhtymän hoitoon (kun elimistö tuottaa liikaa kortisolia) aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

Cushingin oireyhtymän syynä on kortisoli-nimisen hormonin liikatuotanto. Sitä tuotetaan lisämunuaisissa. Ketoconazole HRA pystyy estämään kortisolisynteesistä vastaavien entsyymien toiminnan ja näin vähentämään kortisolin liikatuotantoa ja lievittämään Cushingin oireyhtymän oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ketoconazole HRA -valmistetta

Älä ota Ketoconazole HRA -valmistetta

- jos olet allerginen ketokonatsolille ja/tai millekään imidatsolisieniläkkeelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on maksasairauksia
- jos olet raskaana
- jos imetät
- jos olet kärsinyt epäsäännöllisestä sydämen sykkeestä
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - tietyt veren kolesterolia alentavat lääkkeet: simvastatiini, atorvastatiini, lovastatiini
 - tietyt sydänlääkkeet: eplerononi, dronedaroni, disopyramidi, felodipiini, nisoldipiini, ranolatsiini
 - tietyt malarialääkkeet: kinidiini, halofantriini

- tietyt vaikea-asteisiin mielenterveysongelmiin ja vaikeaan masennukseen käytettävät lääkkeet: pimotsidi, sertindoli, lurasidoni, ketiapiini
- tietyt allergialääkkeet: mitsolastiini
- dabigatraani: käytetään verihyytymien ehkäisyyn
- tietyt unettomuuteen ja ahdistukseen käytettävät lääkkeet: triatsolaami, alpratsolaami, midatsolaami (suun kautta)
- tietyt migreenikohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet: dihydroergotamiini, ergometriini (ergonoviini) ergotamiini ja metyyliergometriini (metyyliergonoviini)
- tietyt syöpälääkkeet: irinotekaani, everolimuusi
- sirolimuusi: käytetään munuaissiirteen hylkimisreaktion torjumiseen
- tolvaptaani: käytetään tietyn ”antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymässä” (SIADH)
- vardenafiili yli 75-vuotiaiden miesten hoidossa: käytetään aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoitoon
- tietyt HIV-lääkkeet: sakinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri
- tietyt pitkäaikaisen (kroonisen) C-hepatiitin (C-hepatiittiviruksen aiheuttama, maksan toimintaan vaikuttava infektiosairaus) hoitoon käytettävät lääkkeet: paritapreviiri/ombitasviiri (ritonaviiri)
- metadoni: käytetään huumeriippuvuuden hoitoon
- Munuaissairauksista kärsivillä potilailla:
 - kolkisiini: käytetään kihdin hoitoon
 - fesoterodiini ja solifenasiini: käytetään yliaktiivisen rakon hoitoon
 - telitromysiini ja klaritromysiini: käytetään infektioiden hoitoon

Älä ota Ketoconazole HRA -valmistetta, jos mikään yllä olevista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Ketoconazole HRA -valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ketoconazole HRA -valmistetta.

Maksasairaus:

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on ollut maksasairaus. Maksaentsyymikokeidesi tuloksia seurataan säännöllisesti ennen hoidon aloittamista, kerran viikossa kuukauden ajan Ketoconazole HRA -hoidon aloittamisesta ja sitten kerran kuukaudessa kuuden kuukauden ajan vaikea-asteisen maksatoksisuuden riskin vuoksi. Koetuloksia seurataan myös tämän jälkeen, jos lääkäri päättää lisätä päivittäistä ketokonatsoliannostasi. **Hoito on lopetettava ja sinun on välittömästi otettava yhteys lääkäriin, jos tunnet huonovointisuutta tai sinulla on oireita, kuten ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksentelua, väsymystä, keltaisuutta, vatsakipua tai tummavirtsaisuutta.**

Erityinen hoitosuunnitelma

Jos käytät samanaikaisesti Ketoconazole HRA -hoidon kanssa glukokortikoidikorvaushoitoa, lääkärin on neuvottava sinua, kuinka glukokortikoidikorvaushoidon annostusta muutetaan, jos kärsit stressistä, menet kirurgiseen toimenpiteeseen tai sinulla on infektio. Lisäksi sinulle on annettava potilaskortti hätätilanteita varten ja glukokortikoidia sisältävä hätäpakkaus.

Lisämunuaisten toiminta

Lisämunuaistesii toimintaa seurataan säännöllisesti, sillä tämä kuuluu Cushingin oireyhtymän vakioseurantaan ja myös koska lisämunuaisten vajaatoimintaa voi esiintyä hoidon aikana. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset oireita, kuten heikotusta, väsymystä, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksentelua tai matalaa verenpainetta.

Sydänsairaus

Ketoconazole HRA voi muuttaa sydämen lyöntirytmää – tämä voi olla vakavaa. **Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy hoidon aikana sydämentykytystä tai epäsäännöllistä sykettä.**

Samanaikaiset tulehdukselliset/autoimmuunisairaudet

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin autoimmuunisairaus, sillä silloin tilaasi on seurattava tarkoin.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, sillä tietoja tämän potilasryhmän hoidosta ei ole.

Muut lääkevalmisteet ja Ketoconazole HRA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. **Tiettyjä lääkkeitä ei saa ottaa Ketoconazole HRA -valmisteen kanssa (ks. kohta 2).** Pyydä lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta lisätietoja, jos otat Ketoconazole HRA -valmistetta muiden lääkkeiden kanssa.

Seuraavilla lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Ketoconazole HRA:n kanssa:

- pasireotidi, joka on toinen Cushingin oireyhtymän hoitoon tietyissä tilanteissa käytettävä lääkeaine, sillä yhteiskäyttö voi aiheuttaa vaikea-asteisia haittavaikutuksia potilaille, joilla on sydänsairauksia.
- suun kautta otettavat lääkkeet, jotka estävät verihyytymien muodostumista: rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani, silostatsoli, varfariini ja muut kumariinijohdannaiset
- HIV-lääkkeet, kuten maraviroki, indinaviiri, nevirapiini, ritonaviiri
- tietyt syöpälääkkeet, kuten vinka-alkaloidit, busulfaani, dosetakseli, erlotinibi, imatinibi, dasatinibi, sunitinibi, lapatinibi, nilotinibi, bortetsomibi, paklitakseli, vinkristiini, vinblastiini, kabotsantinibi, dabrafenibi, kabatsitakseli, kritsotinibi, ibrutinibi
- tietyt infektio-lääkkeet: rifabutiini, telitromysiini, rifampisiini, isoniatsidi, klaritromysiini, isavukonatsoli
- tietyt diabeteslääkkeet: repaglinidi, saksagliptiini, tolbutamidi
- tietyt mielialalääkkeet: buspironi, aripipratsoli, haloperidoli, reboksetiini, risperidoni
- tietyt sydänlääkkeet: verapamiili, digoksiini, nadololi, aliskireeni
- tietyt epilepsialääkkeet: karbamatsepiini, fenytoiini
- tietyt glukokortikoidit, kuten budesonidi, flutikasoni, deksametasoni, metyyliiprednisoloni, siklesonidi
- tietyt vahvat särkylääkkeet (narkootit), kuten alfentanyyli, fentanyyli, buprenorfiini (injektio tai kielen alle), oksikodoni
- tietyt pahoinvointiin ja oksenteluun annettavat lääkkeet: domperidoni, aprepitantti
- naloksegoli (erityisesti voimakkaiden kipulääkkeiden aiheuttaman ummetuksen hoitoon tarkoitettu lääke)
- solifenasiini, fesoterodiini potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta
- muut lääkkeet: sildenafili, tolterodiini, mitotaani, pratsikvanteli, eletriptaani, salmeteroli, bosentaani, midatsolaami (injektiona), tadalafiili, vardenafiili, temsirolimuusi, sinakalseetti, takrolimuusi, ebastiini, siklosporiini, kolkisiini

Älä käytä närästyksen hoitoon antasideja (esim. alumiinihydroksidia) tai muita närästyslääkkeitä ainakaan kahteen tuntiin Ketoconazole HRA -valmisteen oton jälkeen (ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

Ketoconazole HRA alkoholin kanssa

Alkoholia ei saa käyttää ketokonatsolihoiton aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Älä käytä tätä lääkevalmistetta raskauden aikana. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä imetä, jos käytät Ketoconazole HRA -valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ketoconazole HRA -hoidon aikana on raportoitu huimausta ja uneliaisuutta. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Ketoconazole HRA sisältää laktoosia

Jos lääkäri on todennut sinulla intoleranssin joillekin sokerityypeille, ota yhteys lääkäriin ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

3. Miten Ketoconazole HRA -valmistetta otetaan

Endokrinologiaan erikoistuneen lääkärin on valvottava hoidon aloittamista ja seuranta.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri tekee verikokeita ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana selvittääkseen mahdolliset poikkeavuudet ja myös mitataksaan kortisolipitoisuuden. Annos määräytyy tilasi mukaan ja tavoitteena on normaalin kortisolipitoisuuden palauttaminen.

Suositteltu aloitusannos on normaalisti 600 mg päivässä suun kautta (yhteensä kolme tablettia päivässä kolmeen eri antokertaan jaettuna). Normaalin kortisolipitoisuuden palauttaminen voi edellyttää 400–1 200 mg:n vuorokausiannosta (2–6 tablettia), joka otetaan suun kautta kahteen tai kolmeen kerta-annokseen jaettuna.

Jos otat enemmän Ketoconazole HRA -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut Ketoconazole HRA -valmistetta enemmän kuin sinulle on määrätty, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Ketoconazole HRA -valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen. Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti, kun muistat asian. Jatka sitten normaalisti määräyksen mukaan. Älä tee itse muutoksia sinulle määrättyyn annokseen.

Jos lopetat Ketoconazole HRA -valmisteen oton

Jos keskeytät Ketoconazole HRA -hoidon, kortisolipitoisuus voi nousta uudelleen ja oireet voivat palata. Siitä syystä sinun ei pidä lopettaa Ketoconazole HRA -hoitoa, ellei lääkäri kehota tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vaikea-asteisia. Harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä maksavaivoja (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta).

Lopeta Ketoconazole HRA:n käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy mitään seuraavista:

- pitkäkestoinen vaikea-asteinen päänsärky tai näön hämärtyminen
- vaikea-asteinen ruokahaluttomuus (anoreksia)
- laihtuminen
- pahoinvointi tai oksentelu
- epätavallinen väsymys tai kuume
- vatsakipu
- lihasheikkous
- ihon tai silmän valkuaisten keltaisuus
- epätavallinen tummavirtsaisuus tai vaalea uloste

Lisämunuaisen vajaatoiminta on yleistä, ja se voi olla vaikea-asteinen haittavaikutus. Ketoconazole HRA voi tilapäisesti laskea lisämunuaisen tuottaman hormonin (kortisolin) määrää normaalirajan alapuolelle, mutta lääkärisi korjaa tämän asianmukaisella hormonilääkkeellä tai Ketoconazole HRA -annosta muuttamalla. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset oireita, kuten heikotusta, väsymystä, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksentelua tai matalaa verenpainetta.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä):

- Veren maksaentsyymien pitoisuuden kohoaminen

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä):

- Pahoinvointi
- Vatsakipu
- Oksentelu
- Ripuli
- Ihoreaktiot (kutina, ihottuma)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta):

- Allergiset reaktiot, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla vaikeasteisia
- Laboratoriomerkkiaineiden muutokset
- Verihiutaleiden määrän pieneneminen
- Päänsärky
- Huimaus
- Uneliaisuus
- Ihoreaktiot (nokkosihottumatyyppiset)
- Hiustenlähtö
- Väsymys

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta):

- Kuume

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Unettomuus
- Hermostuneisuus
- Alkoholi-intoleranssi
- Ruokahalun menettäminen tai ruokahalun lisääntyminen
- Päänsärky
- Pistelyn tai kihelmöinnin tunne
- Valoherkkyys
- Nenäverenvuoto
- Ylävatsavaivat (dyspepsia)
- Ilmavaivat
- Kielen värjäytyminen
- Suun kuivuminen
- Makuaistin muutokset
- Ihon punoitus, kuivuminen, kutina
- Valoyliherkkyys (aurionvalon aiheuttamien reaktioiden lisääntyminen: punoitus, kutiava ihottuma)
- Myalgia (lihaskipu)
- Nivelkipu
- Kuukautishäiriöt
- Atsoospermia (siemennesteessä ei mitattavaa määrää siittiöitä)
- Erektiohäiriöt
- Gynekomastia (rintakudoksen suureneminen miehillä)
- Perifeerinen edeema (raajojen turvotus)
- Pahoinvointi
- Kuumat aallot
- Ohimenevä testosteronipitoisuuden lasku (eli kiveksissä tuotetun mieshormonin eli androgeenin pitoisuuden lasku)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ketoconazole HRA -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ketoconazole HRA sisältää

- Vaikuttava aine on ketokonatsoli. Yksi tabletti sisältää 200 milligrammaa ketokonatsolia.
- Muut aineet ovat maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), povidoni, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ketoconazole HRA on saatavana 60 tabletin pakkauksissa.

Tabletti on luonnonvalkoinen tai vaalean kermanvärisen, pyöreä, läpimitaltaan 10 mm, kaksoiskupera.

Myyntiluvan haltija

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Ranska

Tel : + 33 1 40 33 93 14

Valmistaja

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d' Auvergne

Ranska

tai

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Puola

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.