

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ketoconazole Esteve 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg ketokonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 19 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Gotovo bijela do svijetlokrem, okrugla, bikonveksna tableta promjera 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ketoconazole Esteve indiciran je za liječenje endogenog Cushingovog sindroma u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u endokrinologiji ili internoj medicini te odgovarajućom opremom za praćenje biokemijskih odgovora jer je dozu nužno prilagoditi terapijskim potrebama bolesnika na temelju normalizacije razina kortizola.

Doziranje

Početak liječenja

Preporučena doza na početku liječenja u odraslih i adolescenata iznosi 400 – 600 mg/dan peroralno, podijeljena u dvije ili tri doze, a brzo se može povisiti na dozu od 800 – 1200 mg/dan podijeljenu u dvije ili tri doze.

Na početku liječenja potrebno je svakih nekoliko dana/tjedana kontrolirati razine slobodnog kortizola u 24-satnom urinu.

Prilagodba doziranja

Dnevnu dozu ketokonazola treba povremeno prilagođavati individualnim potrebama bolesnika radi normalizacije slobodnog kortizola u urinu i/ili razina kortizola u plazmi.

- Može se razmotriti povećanje doze od 200 mg/dan svakih 7 do 28 dana ako su razine slobodnog kortizola u urinu i/ili razine kortizola u plazmi iznad normalnog raspona sve dok bolesnik podnosi dozu;
- Za uspostavljanje normalnih razina kortizola može biti potrebna doza održavanja od 400 mg/dan do maksimalne doze od 1200 mg/dan koja se uzima peroralno, podijeljena u 2 do 3 doze. U većini publikacija, doza održavanja varira od 600 mg/dan do 800 mg/dan;
- Nakon što se utvrdi učinkovita doza ketokonazola, treba svakih 3 do 6 mjeseci pratiti razine slobodnog kortizola u urinu i/ili razine kortizola u plazmi (vidjeti dio 4.4);
- U slučaju insuficijencije nadbubrežne žlijezde te ovisno o težini događaja, dozu ketokonazola treba smanjiti za najmanje 200 mg/dan ili liječenje treba privremeno prekinuti i/ili treba dodatno uvesti kortikosteroidnu terapiju dok se događaj ne riješi. Ketokonazol se nakon toga može ponovno uvesti pri nižoj dozi (vidjeti dio 4.4);
- Ako se želi promijeniti terapijska strategija (npr. operacija), liječenje ketokonazolom može se naglo prekinuti i ne zahtijeva progresivno smanjivanje doze.

Praćenje jetrene funkcije

Prije početka liječenja obavezno treba:

- izmjeriti enzime jetre (AST, ALT, GGT i alkalnu fosfatazu) i razine bilirubina
- obavijestiti bolesnike o riziku od hepatotoksičnosti, uključujući da prekinu terapiju i odmah obavijeste liječnika ako se osjećaju loše ili u slučaju pojave simptoma kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, umor, žutica, bol u abdomenu ili taman urin. Ako se ovi simptomi pojave, treba odmah prekinuti liječenje i provesti pretrage funkcije jetre.

Zbog poznate hepatotoksičnosti ketokonazola liječenje se ne smije započeti u bolesnika čije su razine jetrenih enzima dvostruko veće od gornje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.3).

Tijekom liječenja:

- bolesnika treba pomno klinički pratiti
- redovito treba mjeriti razine jetrenih enzima (AST, ALT, GGT i alkalnu fosfatazu) i bilirubina:
 - o jednom tjedno tijekom mjesec dana od početka liječenja
 - o zatim jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci
 - o jednom tjedno tijekom mjesec dana nakon svakog povećanja doze.

U slučaju povećanja razine jetrenih enzima za manje od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, treba češće pratiti funkciju jetre, a dnevnu dozu treba smanjiti za najmanje 200 mg.

Ako je povećanje jetrenih enzima jednako ili veće od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, terapiju ketokonazolom treba odmah prekinuti te je se ne smije ponovno uvoditi zbog rizika od ozbiljne hepatičke toksičnosti. Ako se razviju klinički simptomi hepatitisa, liječenje ketokonazolom treba bez odgode prekinuti.

U slučaju dugotrajnog liječenja (dulje od 6 mjeseci):

Iako se hepatotoksičnost obično očituje na početku liječenja i unutar prvih šest mjeseci liječenja, jetrene enzime valja pratiti u skladu s medicinskim kriterijima. U slučaju povećanja doze nakon prvih šest mjeseci liječenja moraju se, kao mjera opreza, u razdoblju od mjesec dana jednom tjedno provjeravati razine jetrenih enzima.

Režimi doziranja kod terapije održavanja

Naknadna terapija održavanja može se davati na jedan od sljedeća dva načina:

- Režim liječenja samo blokadom: doza održavanja ketokonazola može se nastaviti kako je gore opisano;
- Režim liječenja blokadom i nadomještanjem: doza održavanja ketokonazola mora se povećati za još 200 mg i dodati istovremena nadomjesna terapija kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Podaci o primjeni ketokonazola u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali nema dokaza koji bi ukazivali na to da je kod tih bolesnika potrebno posebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Iako su podaci ograničeni, farmakokinetika ketokonazola ne razlikuje se značajno u bolesnika s oštećenjem bubrega u odnosu na zdrave ispitanike te se za tu populaciju ne preporučuje posebna prilagodba doze.

Oštećenje jetre

Ketokonazol je kontraindiciran u bolesnika s akutnim ili kroničnim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3). Liječenje ne smiju započinjati bolesnici čiji su jetreni enzimi dvostruko viši od gornje granice normalnih vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ketoconazolea Esteve u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Peroralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Preosjetljivost na bilo koji imidazolni antimikotički lijek;
- Akutna ili kronična bolest jetre i/ili ako su razine jetrenih enzima prije početka liječenja više od dvostruke gornje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.2 i 4.4);
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6);
- Dojenje (vidjeti dio 4.6);
- Urođeno ili potvrđeno stečeno produljenje QTc intervala;
- Istovremeno liječenje nekim od sljedećih lijekova koji mogu uzrokovati interakciju i dovesti do nuspojava potencijalno opasnih po život (vidjeti dio 4.5):
 - inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP3A4 (npr. simvastatin, atorvastatin i lovastatin) zbog povećanog rizika od toksičnosti za skeletne mišiće uključujući rabdomiolizu;
 - eplerenon zbog povećanog rizika od hiperkalijemije i hipotenzije;
 - tvari čije plazmatske koncentracije mogu biti povišene i koje mogu produljiti QT interval: metadon, dizopiramid, kinidin, dronedaron, pimoqid, sertindol, sakinavir (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan), ranolazin, mizolastin, halofantrin;
 - dabigatran zbog povećanog rizika od krvarenja;
 - triazolam, peroralno primijenjen midazolam i alprazolam zbog moguće produljene ili pojačane sedacije i respiratorne depresije;
 - ergot-alkaloidi (npr. dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin i metilergometrin (metilergonovin)) zbog povećanog rizika od ergotizma i drugih ozbiljnih vazospastičnih nuspojava;
 - lurasidon;

- kvetiapin zbog povećanog rizika od toksičnosti;
- telitromicin i klaritromicin u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega zbog povećanog rizika od hepatotoksičnosti i produljenja QT intervala;
- felodipin, nizoldipin zbog povećanog rizika od edema i kongestivnog zatajenja srca;
- kolhicin u bolesnika s oštećenjem bubrega zbog povećanog rizika od teških nuspojava;
- irinotekan zbog izmjene metabolizma ovog lijeka;
- everolimus, sirolimus (poznat i kao rapamicin) zbog povećanja plazmatskih koncentracija ovih lijekova;
- vardenafil u muškaraca starijih od 75 godina zbog povećanog rizika od nuspojava;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) zbog povećanog rizika od nuspojava;
- fezoterodin i solifenacin u bolesnika s oštećenjem bubrega;
- tolvaptan koji se koristi za specifičnu bolest pod nazivom „sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona”.

Ovaj popis nije sveobuhvatan popis tvari koje mogu uzrokovati interakcije s ketokonazolom i izazvati nuspojave potencijalno opasne po život.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje jetrene funkcije

U svih bolesnika koji primaju ketokonazol moraju se pratiti razine jetrenih enzima. Zbog rizika od ozbiljne hepatičke toksičnosti potrebno je pomno pratiti stanje bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Praćenje adrenalne funkcije

Adrenalnu funkciju treba redovito pratiti budući da tijekom liječenja može doći do adrenalne insuficijencije u uvjetima relativne deficijencije kortizola zbog povećane potrebe za glukokortikoidima (npr. u slučaju stresa, operacije ili infekcije); i/ili u slučaju prekomjerne terapije ketokonazolom (u bolesnika liječenih režimom liječenja samo blokadom); ili ako je nadomjesno liječenje glukokortikoidima nedovoljno (u bolesnika liječenih režimom liječenja blokadom i nadomještanjem). Unutar tjedan dana od uvođenja minimalne terapije ketokonazolom potrebno je pratiti razine kortizola u serumu ili plazmi i/ili razine kortizola u slini i/ili razine slobodnog kortizola u urinu, a nakon toga periodički. Kada se razine slobodnog kortizola u urinu, odnosno serumskog/plazmatskog kortizola normaliziraju ili su blizu ciljnih vrijednosti, te kada se utvrdi učinkovita doza ketokonazola, praćenje se može obavljati svakih 3 do 6 mjeseci (vidjeti dio 4.2 za prilagodbu doze u slučaju adrenalne insuficijencije).

Sve bolesnike potrebno je nadzirati i informirati o znakovima i simptomima povezanim s hipokortizolizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, gubitak tjelesne težine, hipotenzija, hiponatrijemija, hiperkalijemija i/ili hipoglikemija).

Ako klinički simptomi ukazuju na adrenalnu insuficijenciju, treba izmjeriti razine kortizola te privremeno prekinuti liječenje ketokonazolom ili sniziti dozu, a po potrebi treba uvesti nadomjesnu kortikosteroidnu terapiju. Primjena ketokonazola se nakon toga može nastaviti pri nižoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Režim liječenja blokadom i nadomještanjem

Bolesnike s režimom liječenja blokadom i nadomještanjem treba naučiti da u uvjetima stresa prilagode dozu nadomjesne terapije glukokortikoidima (vidjeti dio 4.2). Osim toga, moraju posjedovati iskaznicu za hitne slučajeve i biti opremljeni glukokortikoidnim setom za hitne slučajeve.

Praćenje QTc intervala

Preporučuje se praćenje učinka na QTc interval. EKG treba obaviti:

- prije početka primjene ketokonazola
- unutar tjedan dana nakon početka liječenja
- nakon toga prema kliničkoj indikaciji.

U slučaju istovremene primjene lijeka za koji se zna da produljuje QTc interval (vidjeti dio 4.5) preporučuje se praćenje EKG-om.

Kontracepcija

Ženama moraju biti pružene sveobuhvatne informacije o sprječavanju začeća. Minimalni je uvjet da žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Smanjena kiselost želuca

Smanjena kiselost želuca ometa apsorpciju. Lijekovi koji neutraliziraju kiselinu (npr. aluminijev hidroksid) ne smiju se primjenjivati najmanje 2 sata nakon unosa ketokonazola. U bolesnika s aklorhidrijom, kao što su bolesnici s AIDS-om i bolesnici koji primaju supresore lučenja želučane kiseline (npr. H₂-blokatore, inhibitore protonске pumpe), preporučuje se primjena ketokonazola s kiselim pićem, primjerice kolom ili sokom od naranče.

Ako bolesnik istovremeno počne uzimati supresore lučenja želučane kiseline ili prestane uzimati takve lijekove, tada je dozu ketokonazola potrebno prilagoditi razinama kortizola.

Potencijalne interakcije s drugim lijekovima

Ketokonazol ima visok potencijal za klinički značajne interakcije s drugim lijekovima.

Ketokonazol se uglavnom metabolizira posredstvom CYP3A4. Istovremena primjena snažnih enzimskih induktora CYP3A4 može smanjiti bioraspoloživost ketokonazola. Kod uvođenja terapije ketokonazolom potrebno je provjeriti koje lijekove bolesnik istovremeno uzima jer je ketokonazol poznati snažan inhibitor CYP3A4. Treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka koji se istovremeno uzima radi preporuka o istovremenoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Ketokonazol je snažan inhibitor CYP3A4: inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje ketokonazol može povećati izloženost bolesnika velikom broju lijekova koji se metaboliziraju pomoću ovog enzimskog sustava (vidjeti dio 4.5).

Ketokonazol je također snažan inhibitor P-glikoproteina: inhibicija P-glikoproteina koju uzrokuje ketokonazol može povećati izloženost bolesnika lijekovima koji su supstrati P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5).

Primjena supstrata koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A4 i/ili supstrata P-glikoproteina, koji produljuju QT interval može biti kontraindicirana ili nepreporučljiva ovisno o zabilježenom ili očekivanom učinku s ketokonazolom (tj. što rezultira povećanjem koncentracija u plazmi, AUC, C_{max} lijekova) i poznatim terapijskim širinama lijekova. Neke kombinacije mogu uzrokovati povećan rizik od ventrikularne tahiaritmije, uključujući pojavu *torsade de pointes*, potencijalno fatalne aritmije (vidjeti Tablicu 1, Interakcije i preporuke za istovremenu primjenu, dio 4.5).

Uporaba s hepatotoksičnim lijekovima

Ne preporučuje se istovremena primjena ketokonazola i drugih lijekova za koje je poznato da imaju potencijalno hepatotoksični učinak (npr. paracetamol) jer njihova kombinacija može povećati rizik od oštećenja jetre.

Uporaba s pasireotidom

Ne preporučuje se istovremena primjena ketokonazola i pasireotida jer njihova kombinacija u bolesnika s utvrđenim poremećajem srčanog ritma može uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.5).

Koegzistirajući upalni/autoimuni poremećaji

Opisani su slučajevi egzacerbacije ili pojave upalnih/autoimunih poremećaja nakon remisije Cushingovog sindroma, pa i nakon liječenja ketokonazolom. Bolesnike s Cushingovim sindromom i koegzistirajućim upalnim/autoimunim poremećajima liječene ketokonazolom potrebno je pratiti nakon normalizacije razine kortizola.

Alkohol

Bolesnicima je potrebno savjetovati da tijekom liječenja ne konzumiraju alkohol (vidjeti dio 4.5).

Upozorenje za pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu.

Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smijeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremeno liječenje nekim od sljedećih lijekova koji su kontraindicirani tijekom liječenja ketokonazolom i mogu dovesti do nuspojava potencijalno opasnih po život:

- inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP3A4 (npr. simvastatin, atorvastatin i lovastatin) zbog povećanog rizika od toksičnosti za skeletne mišiće uključujući rabdomiolizu;
- eplerenon zbog povećanog rizika od hiperkalijemije i hipotenzije;
- tvari čije plazmatske koncentracije mogu biti povišene i koje mogu produljiti QT interval: metadon, dizopiramid, kinidin, dronedaron, pimoziđ, sertindol, sakinavir (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan), ranolazin, mizolastin, halofantrin;
- dabigatran zbog povećanog rizika od krvarenja;
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam i alprazolam zbog moguće produljene ili pojačane sedacije i respiratorne depresije;
- ergot-alkaloidi (npr. dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin i metilergometrin (metilergonovin)) zbog povećanog rizika od ergotizma i drugih ozbiljnih vazospastičnih nuspojava;
- lurasidon;
- kvetiapin zbog povećanog rizika od toksičnosti;
- telitromicin i klaritromicin u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega zbog povećanog rizika od hepatotoksičnosti i produljenja QT intervala;
- felodipin, nizoldipin zbog povećanog rizika od edema i kongestivnog zatajenja srca;
- kolhicin u bolesnika s oštećenjem bubrega zbog povećanog rizika od teških nuspojava;
- irinotekan zbog izmjene metabolizma ovog lijeka;
- everolimus, sirolimus (poznat i kao rapamicin) zbog povećanja plazmatskih koncentracija ovih lijekova;
- vardenafil u muškaraca starijih od 75 godina zbog povećanog rizika od nuspojava;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) zbog povećanog rizika od nuspojava;
- fezoterodin i solifenacin u bolesnika s oštećenjem bubrega;
- tolvaptan koji se koristi za specifičnu bolest pod nazivom „sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona”.

Ovaj popis nije sveobuhvatan popis tvari koje mogu uzrokovati interakcije s ketokonazolom i izazvati nuspojave potencijalno opasne po život.

Lijekovi koji utječu na apsorpciju ketokonazola

Lijekovi koji utječu na kiselost želuca smanjuju apsorpciju ketokonazola (vidjeti dio 4.4).

Učinci drugih lijekova na metabolizam ketokonazola

Ketokonazol se prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma CYP3A4.

Lijekovi koji induciraju enzime poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, izoniazida, nevirapina, mitotana i fenitoina mogu značajno smanjiti bioraspoloživost ketokonazola. Primjena ketokonazola sa snažnim induktorima enzima se ne preporučuje.

Budući da snažni inhibitori CYP3A4 (npr. antivirusni lijekovi poput ritonavira, darunavira pojačanog ritonavirirom i fosamprenavira pojačanog ritonavirirom) mogu povećati bioraspoloživost ketokonazola, ti se lijekovi trebaju upotrebljavati oprezno kada se primjenjuju istovremeno s ketokonazolom, a bolesnike treba pomno pratiti radi uočavanja znakova i simptoma adrenalne insuficijencije. U skladu s time treba prilagoditi dozu ketokonazola.

Učinci ketokonazola na metabolizam drugih lijekova

- Ketokonazol je snažan inhibitor CYP3A4 i može inhibirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju posredstvom tog enzima. Posljedica toga može biti povećanje i/ili produljenje njihova učinka, uključujući nuspojave.
- *In vitro* podaci pokazuju da je ketokonazol inhibitor CYP1A2 te da ne inhibira CYP2A6 i 2E1 u značajnoj mjeri. Pri klinički značajnim koncentracijama inhibicijski učinak ketokonazola na CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 i 2D6 ne može se isključiti.
- Ketokonazol može inhibirati prijenos lijekova pomoću P-glikoproteina, što može dovesti do povećane koncentracije tih lijekova u plazmi.
- U *in vitro* ispitivanjima se pokazalo da ketokonazol inhibira protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Podaci o inhibiciji ukazuju na to da se rizik od interakcije sa supstratima BCRP-a ne može isključiti na sistemskoj razini pri vrlo visokim dozama ketokonazola. Međutim, ketokonazol može biti inhibitor BCRP-a na intestinalnoj razini pri klinički značajnim koncentracijama. S obzirom na brzu apsorpciju ketokonazola, unos supstrata BCRP-a mora se odgoditi za 2 sata nakon unosa ketokonazola.

Tablica 1: Interakcije i preporuke za istovremenu primjenu

U tablici u nastavku prikazane su interakcije ketokonazola i drugih lijekova (povećanje je označeno simbolom „↑”, smanjenje simbolom „↓”, a izostanak promjene simbolom „↔”). Stupnjevi interakcije navedeni u nastavku nisu apsolutne vrijednosti i mogu ovisiti o primijenjenoj dozi ketokonazola, tj. mnogi rezultati prijavljeni su nakon primjene doze ketokonazola od 200 mg, a jače interakcije mogu se očekivati pri višim dozama i/ili kraćim intervalima doziranja. Ovaj popis nije sveobuhvatan popis interakcija ketokonazola i drugih lijekova.

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Opioidni analgetici		
Metadon	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija metadona	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja uključujući produljenje QT intervala i nastup <i>torsade de pointes</i> , ili respiratorne depresije ili depresije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.3).
Buprenorfin intravenski i sublingvalno	Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5 puta C _{max} : ↑ 1,7 puta	Pažljivo praćenje. Treba prilagoditi dozu buprenorfina.
Alfentanil, fentanil	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija alfentanila i fentanila	Preporučuje se pažljivo praćenje nuspojava (respiratorne depresije, sedacije). Možda će trebati smanjiti dozu alfentanila i fentanila.

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Oksikodon	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija oksikodona	Pažljivo praćenje. Doza oksikodona se može prilagoditi.
Antiaritmici		
Dizopiramid Kinidin Dronedaron	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija dizopiramida i kinidina Ponovljene doze od 200 mg ketokonazola dnevno uzrokovale su 17-erostruko povećanje izloženosti dronedaronu.	Kontraindicirana zbog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Digoksin	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija digoksina	Preporučuje se pažljivo praćenje razina digoksina.
Antikoagulansi i antitrombotični lijekovi		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6 puta C _{max} : ↑ 2,5 puta	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.3).
Rivaroksaban	Rivaroksaban: AUC: ↑ 2,6 puta C _{max} : ↑ 1,7 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od krvarenja.
Apiksaban	Apiksaban AUC: ↑ 2 puta C _{max} : ↑ 1,6 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od krvarenja.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2 puta Kada se uzima istodobno s ketokonazolom, ukupna farmakološka aktivnost cilostazola povećava se za 35 %.	Pažljivo praćenje. U kombinaciji s ketokonazolom preporučuje se uzimanje cilostazola u dozi od 50 mg dvaput dnevno.
Varfarin i drugi lijekovi slični kumarinu	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija varfarina	Pažljivo praćenje. Preporučuje se praćenje INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera).
Edoksaban	AUC: ↑ 1,8 puta C _{max} : ↑ 1,8 puta	Doza edoksabana mora se smanjiti kad se uzima istodobno, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka edoksabana.
Antikonvulzivi		
Karbamazepin Fenitoin	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija karbamazepina i fenitoina Očekuje se potencijalno ↓ plazmatskih koncentracija ketokonazola. (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se. (Vidjeti također „Učinci drugih lijekova na metabolizam Ketoconazolea Esteve”).
Antidijabetici		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2 puta C _{max} : ↑ 1,2 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze repaglinida.

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Saksagliptin	Saksagliptin: AUC: ↑ 2,5 puta C _{max} : ↑ 1,6 puta Povezan sa smanjenjem odgovarajućih vrijednosti za aktivni metabolit	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze saksagliptina.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze tolbutamida.
<i>Antinfekcijski lijekovi</i>		
Rifabutin Rifampicin Isoniazid	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija rifabutina. Očekuje se potencijalno ↓ plazmatskih koncentracija ketokonazola. (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se. (Vidjeti također „Učinci drugih lijekova na metabolizam Ketoconazole Esteve”)
Telitromicin Klaritromicin	Telitromicin: AUC: ↑ 2 puta C _{max} : ↑ 1,5 puta Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija klaritromicina	Ne preporučuje se. Kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega zbog rizika od produljenja QT intervala i ozbiljnih nuspojava vezanih uz jetru (vidjeti dio 4.3).
Izavukonazol	AUC: ↑ 5 puta C _{max} : ↑ 1,1 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od nuspojava povezanih s izavukonazolom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka izavukonazola.
Prazikvantel	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija prazikvantela	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze prazikvantela.
<i>Lijekovi protiv migrene</i>		
Ergot-alkaloidi kao što su dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin)	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ergot alkaloida	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od ergotizma i drugih ozbiljnih vazospastičnih nuspojava (vidjeti dio 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9 puta C _{max} : ↑ 2,7 puta	Ne preporučuje se.
<i>Antineoplastici</i>		
Irinotekan	Irinotekan: AUC: ↑ 2,1 puta	Kontraindicirana zbog izmjene metabolizma ovog lijeka (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Kabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5 puta C _{max} : ↑ 1,5 puta Lapatinib: AUC: ↑ 3,6 puta Nilotinib: AUC: ↑ 3,0 puta Erlotinib: AUC: ↑ 1,9 puta C _{max} : ↑ 1,7 puta Dasatinib Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija dasatiniba Dabrafenib AUC: ↑ 1,7 puta C _{max} : ↑ 1,3 puta Kabozantinib AUC: ↑ 1,4 puta C _{max} : ↔	Ne preporučuje se zbog rizika od povećane izloženosti tim lijekovima i produljenja QT intervala.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24 puta C _{max} : ↑ 29 puta	Ne preporučuje se jer može povećati toksičnost povezanu s ibrutinibom.
Krizotinib	Krizotinib AUC: ↑ 3,2 puta C _{max} : ↑ 1,4 puta	Ne preporučuje se zbog rizika od produljenja QT intervala i ozbiljnih nuspojava vezanih uz jetru. Praćenje produljenja QT intervala ako se uzima istovremeno.
Bortezomib Busulfan Docetaksel Imatinib Kabazitaksel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4 puta Imatinib: AUC: ↑ 1,4 puta C _{max} : ↑ 1,3 puta Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija docetaksela Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija busulfana Kabazitaksel AUC: ↑ 1,3 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze pojedinih lijekova.
Paklitaksel	Paklitaksel: Nisu uočene promjene u plazmatskoj koncentraciji pri primjeni koncentrata paklitaksela. Nisu provedena ispitivanja s nanočesticama vezanim na albumin.	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze paklitaksela .
Vinkristin, vinblastin (vinka alkaloidi)	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija vinka alkaloida	Pažljivo praćenje jer mogu uzrokovati raniju pojavu i/ili veću težinu nuspojava.
Antipsihotici, anksiolitici i hipnotici		
Triazolam Alprazolam Midazolam peroralni	AUC: Primijećeno je ↑ C _{max} : Primijećeno je ↑	Kontraindicirana zbog rizika od potencijalno produljene ili pojačane sedacije i respiratorne depresije (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9 puta C _{max} : ↑ 6 puta	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti dio 4.3).
Pimozid	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija pimozida.	Kontraindicirana zbog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Sertindol	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija sertindola.	Kontraindicirana zbog rizika od produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Kvetiapin	Kvetiapin: AUC: ↑ 6,2 puta C _{max} : ↑ 3,4 puta	Kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapienom (vidjeti dio 4.3).
Haloperidol	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija haloperidola.	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala i ekstrapiramidalnih simptoma. Možda će biti potrebno smanjiti dozu haloperidola.
Reboksetin	Reboksetin: AUC: ↑ 1,5 puta za oba enantiomera	Ne preporučuje se zbog uske terapijske širine reboksetina.
Midazolam intravenski	Midazolam: AUC: ↑ 1,6 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze za midazolam primijenjen intravenski.
Buspiron	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija buspirona.	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze buspirona.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6 puta C _{max} : ↑ 1,4 puta	Pažljivo praćenje. Dozu aripiprazola treba smanjiti na približno upola manju od propisane.
Risperidon	Potencijalno ↑ AUC risperidona:	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze risperidona.
Antivirusni lijekovi		
Sakinavir (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Sakinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ ketokonazol AUC: ↑ 2,7 puta C _{max} : ↑ 1,5 puta (inhibicija enzima CYP3A4 ritonavirom)	Kontraindicirana zbog rizika od produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2 puta C _{max} : ↑ 1,7 puta Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3 puta C _{max} : ↔ Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1 puta C _{max} : ↑ 1,1 puta t _{1/2} : ↑ 4 puta	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Nevirapin	Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28 puta C _{max} : ↓ 0,56 puta Nevirapin: plazmatske razine: ↑ 1,15 - 1,28 puta u usporedbi s povijesnim kontrolama (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 5 puta C _{max} : ↑ 3,4 puta	Pažljivo praćenje. Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan.
Indinavir	Indinavir (600 mg triput na dan): AUC= 0,8 puta C _{min} : ↑ 1,3 puta (relativno u odnosu na samo indinavir 800 mg triput na dan)	Pažljivo praćenje. Treba razmotriti smanjenje doze indinavira na 600 mg svakih 8 sati.
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4 puta C _{max} : ↑ 1,6 puta (inhibicija enzima CYP3A)	Treba razmotriti smanjenje doze ketokonazola kada se primjenjuje istovremeno s ritonavirovom u dozi antiretrovirusnog lijeka ili farmakokinetičkog pojačivača. (Vidjeti također „Učinci drugih lijekova na metabolizam Ketoconazolea Esteve”).
Beta-blokatori		
Nadolol	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija nadolola	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze nadolola.
Blokatori kalcijevih kanala		
Felodipin Nizoldipin	AUC: Primijećeno je ↑ C _{max} : Primijećeno je ↑	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od edema i kongestivnog zatajenja srca (vidjeti dio 4.3).
Ostali dihidropiridini Verapamil	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze dihidropiridina i verapamila.
Kardiovaskularni lijekovi, razni		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 - 3,9 puta	Kontraindicirana zbog potencijalnog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2 puta C _{max} : ↑ 2 puta	Ne preporučuje se zbog potencijalne hepatotoksičnosti (vidjeti dio 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze aliskirena.
Diuretici		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5 puta	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od hiperkalijemije i hipotenzije (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
<i>Gastrointestinalni lijekovi</i>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze aprepitanta.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0 puta C _{max} : ↑ 3,0 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala.
<u>Naloksegol</u>	<u>Naloksegol</u> AUC ↑ 12,9 puta C _{max} ↑ 9,6 puta	Ne preporučuje se
<i>Imunosupresivi</i>		
Everolimus Sirolimus (rapamicin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3 puta C _{max} : ↑ 4,1 puta Sirolimus (rapamicin): AUC: ↑ 10,9 puta C _{max} : ↑ 4,4 puta	Kontraindicirana zbog velikog povećanja koncentracija ovih lijekova (vidjeti dio 4.3).
Temsirolimus Takrolimus Ciklosporin Budezonid Ciklezonid	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Aktivni metabolit ciklezonida: AUC: ↑ 3,5 puta Ostali lijekovi Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija tih lijekova	Ne preporučuje se osim ako je neophodno. Može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze ovih lijekova.
Deksametazon, flutikazon, metilprednizolon	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze ovih lijekova.
<i>Hipolipemici</i>		
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin*	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od toksičnosti za skeletne mišiće, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.3).
<i>Respiratorni lijekovi</i>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15 puta C _{max} : ↑ 1,4 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala.
<i>Urološki lijekovi</i>		
Fezoterodin Tolterodin Solifenacin	Aktivni metabolit fezoterodina: AUC: ↑ 2,3 puta C _{max} : ↑ 2,0 puta Solifenacin: AUC: ↑ 3,0 puta Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija tolterodina	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala. Fezoterodin i solifenacin kontraindicirani su u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).
<i>Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)</i>		
Sildenafil Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od štetnih događaja.

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Vardenafil	C_{max} : ↑ 1,2 puta Vardenafil: AUC: ↑ 10 puta C_{max} : ↑ 4 puta Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija sildenafil 	Vardenafil je kontraindiciran u muškaraca starijih od 75 godina (vidjeti dio 4.3).
Ostali lijekovi		
Tolvaptan	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija tolvaptana	Kontraindicirana zbog povećanja plazmatskih koncentracija (vidjeti dio 4.3).
Mizolastin Halofantrin	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Kontraindicirana zbog potencijalnog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Kolhicin	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija kolhicina	Ne preporučuje se zbog potencijalnog povećanja toksičnosti povezane s kolhicinom. Kontraindicirana u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).
Cinakalcet	Cinakalcet AUC: ↑ 2 puta C_{max} : ↑ 2 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze cinakalceta.
Ebastin	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija ebastina	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala.

* Rosuvastatin nije supstrat izoenzima CYP3A4. Ketokonazol nije uzrokovao promjene u farmakokinetici rosuvastatina, stoga je malo vjerojatno da će istovremena primjena ketokonazola i rosuvastatina povećati rizik od toksičnosti rosuvastatina. Ostali statini koji nisu supstrati izoenzima CYP3A4 (pravastatin i fluvastatin) mogu se primjenjivati istovremeno s ketokonazolom.

Druge interakcije

Prijavljeni su iznimni slučajevi reakcije na alkohol slične disulfiramu kada je ketokonazol primjenjivan istovremeno s alkoholom, a karakteriziraju je navale crvenila, osip, periferni edem, mučnina i glavobolja. Svi su se simptomi za nekoliko sati u potpunosti povukli.

Ne preporučuje se istovremena primjena ketokonazola i pasireotida jer njihova kombinacija u bolesnika s utvrđenim poremećajem srčanog ritma može uzrokovati produljenje QT intervala.

Nema dokaza koji bi ukazivali na interakcije između ketokonazola i drugih inhibitora steroidogeneze (primjerice metirapona).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ketokonazola u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Neklinički podaci pokazuju da ketokonazol prolazi kroz placentu i da je teratogen. Ketokonazol je kontraindiciran u trudnica i ne smije se upotrebljavati u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Budući da se ketokonazol izlučuje u majčino mlijeko, majke koje se liječe Ketoconazoleom Esteve ne smiju dobiti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na muške i ženske reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ketokonazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno upozoriti na potencijalnu omaglicu i somnolenciju (vidjeti dio 4.8) te im savjetovati da u slučaju pojave tih simptoma ne upravljaju vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave uključuju adrenalnu insuficijenciju, mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, proljev, pruritus, osip i povišenje jetrenih enzima.

Najozbiljnija nuspojava je hepatotoksičnost, prvenstveno u obliku hepatocelularne toksičnosti, no može doći i do kolestatskog ili mješovitog oštećenja jetre. Tijekom liječenja treba redovito pratiti razine AST-a, ALT-a, GGT-a, bilirubina i alkalne fosfataze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost ketokonazola ocijenjena je na temelju objavljene literature i primjene ketokonazola kao antimikotika.

Nuspojave navedene u nastavku u Tablici 2 kategorizirane su prema klasifikaciji organskih sustava. Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Incidencija nuspojava i značajnih laboratorijskih abnormalnosti objavljenih u literaturi u odraslih i adolescentnih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Manje često	Trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Manje često	Alergijska stanja uključujući anafilaktički šok, anafilaktoidne reakcije i anafilaktičke reakcije i angioedem
<i>Endokrini poremećaji</i>	Često	Adrenalna insuficijencija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Nepoznato	Intolerancija na alkohol, anoreksija, pojačan apetit
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	Nesanica, nervoza

<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Manje često Nepoznato	Glavobolja, omaglica, somnolencija Povišen intrakranijalni tlak (papiloedem, ispučenje fontanele), parestezija
<i>Poremećaji oka</i>	Nepoznato	Fotofobija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Nepoznato	Epistaksa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često Nepoznato	Mučnina, bol u abdomenu, povraćanje, proljev Dispepsija, flatulencija, promjena boje jezika, suhoća usta, disgeuzija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Vrlo često Rijetko	Abnormalni rezultati testova jetrene funkcije Ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući žuticu, hepatitis, nekrozu jetre, cirozu jetre, zatajenje jetre, uključujući slučajeve u kojima je potrebna transplantacija ili koji završavaju smrću.
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često Manje često Nepoznato	Pruritus, osip Urtikarija, alopecija Fotoosjetljivost, multififormni eritem, dermatitis, eritem, kseroderma
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Nepoznato	Mialgija, artralgijska
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Nepoznato	Menstrualni poremećaj, azoospermija, erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često Vrlo rijetko Nepoznato	Astenija Pireksija Periferni edem, malaksalost, navale vrućine
<i>Pretrage</i>	Vrlo često Manje često Nepoznato	Povišeni enzimi jetre Smanjen broj trombocita Prolazno smanjenje koncentracija testosterona

Opis odabranih nuspojava

Hepatotoksičnost

Ozbiljna oštećenja jetre uzrokovana ketokonazolom su rijetka (1/15 000). Prvenstveno su uočena akutna hepatocelularna oštećenja, te kolestatska ili mješovita oštećenja jetre. Smrtni ishodi prijavljeni su u slučajevima kada je liječenje nastavljeno usprkos povišenim vrijednostima jetrenih enzima. Povišene vrijednosti jetrenih enzima ($\leq 5N$ i $> 5N$) uočene su u ~13,5 % odnosno ~2,5 % bolesnika, najčešće unutar prvih 6 mjeseci liječenja. Razine jetrenih enzima normalizirale su se unutar 2-12 tjedana nakon smanjenja doze ili nakon prestanka primjene ketokonazola. Čini se da hepatotoksičnost ne ovisi o dozi. Prije razmatranja liječenja ketokonazolom u obzir treba uzeti sve potencijalne čimbenike povezane s hepatotoksičnošću kao i abnormalne razine jetrenih enzima otkrivene prije početka njegove primjene. Ketokonazol se ne smije primjenjivati ako su razine jetrenih enzima više od 2 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti ili u kombinaciji s drugim hepatotoksičnim lijekovima. Tijekom prvog mjeseca liječenja jetrene enzime treba pratiti jednom tjedno, a potom jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci. Ako se ustanovi povećanje jetrenih enzima koje je manje od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, treba provoditi pomnije praćenje jetrene funkcije, a dnevnu

dozu treba smanjiti za najmanje 200 mg. Ako je povećanje jetrenih enzima veće od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, terapiju ketokonazolom treba odmah prekinuti te se ne smije ponovno uvoditi zbog rizika od ozbiljne hepatičke toksičnosti.

Adrenalna insuficijencija

Može doći do adrenalne insuficijencije u bolesnika liječenih ketokonazolom bez nadomjesne terapije kortikosteroidima (režim liječenja samo blokadom) ili u slučaju nedostatne nadomjesne terapije glukokortikoidima (u bolesnika liječenih režimom blokade i nadomještanja). Pratite bolesnike i objasnite im znakove i simptome povezane s hipokortizolizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hiperkalijemija, hiponatrijemija ili hipoglikemija). Adrenalna insuficijencija može se otkriti provođenjem periodičkih kliničkih pretraga i praćenjem razina kortizola u plazmi/serumu ili slini. U slučaju adrenalne insuficijencije privremeno treba prekinuti liječenje Ketoconazoleom Esteve ili smanjiti dozu, a ako je potrebno, treba dodatno uvesti nadomjesnu kortikosteroidnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Učestalost hepatotoksičnosti mogla bi biti viša u adolescenata nego u odraslih. U literaturi se navodi da je od 24 pedijatrijska bolesnika liječena ketokonazolom dvoje razvilo tešku hepatotoksičnost. Djevojka od 14 godina koja je liječena ketokonazolom u dozi od 200 mg dvaput dnevno za Cushingovu bolest mjesec dana kasnije imala je žuticu, vrućicu, anoreksiju, mučninu i povraćanje. Ketokonazol je ukinut, no njezino se stanje rapidno pogoršavalo te je umrla. Djevojka od 17 godina liječena je ketokonazolom u dozi od 1200 mg/dan za adrenalni karcinom s metastazama na jetri te je nakon 22 dana imala promijenjene vrijednosti jetrene funkcije. Nakon ukidanja ketokonazola razine jetrenih enzima normalizirale su se unutar 3 tjedna (dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji poznati antidot za ketokonazol. Maksimalna doza korištena za liječenje Cushingovog sindroma iznosi 1600 mg/dan.

U slučaju nenamjernog predoziranja liječenje se sastoji od potpornih mjera. Unutar prvog sata od ingestije može se obaviti ispiranje želuca. Ako se smatra prikladnim, može se dati i aktivni ugljen.

Ako simptomi ukazuju na adrenalnu insuficijenciju, osim općih mjera uklanjanja lijeka i smanjenja njegove apsorpcije, odmah treba primijeniti 100 mg hidrokortizona zajedno s infuzijom fiziološke otopine i glukoze. Bolesnika treba pomno pratiti: nekoliko dana treba pratiti krvni tlak te ravnotežu tekućine i elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: KORTIKOSTEROIDI ZA SUSTAVNU PRIMJENU, Antikortikosteroidi, ATK
oznaka: H02CA03

Mehanizam djelovanja

Ketokonazol je inhibitor steroidogeneze. Ketokonazol je derivat imidazola koji je snažan inhibitor sinteze kortizola zahvaljujući svojoj sposobnosti inhibicije nekoliko enzima citokroma P450 u nadbubrežnim žlijezdama. Ketokonazol prvenstveno inhibira aktivnost 17 α -hidroksilaze, ali inhibira i korake 11-hidroksilacije, a pri višim dozama i enzim cijepanja bočnog lanca kolesterola. Stoga je ketokonazol inhibitor sinteze kortizola i aldosterona. Ketokonazol je također snažan inhibitor sinteze androgena jer inhibira aktivnost C17-20 liaze u nadbubrežnim žlijezdama te u Leydigovim stanicama.

Osim supresije nadbubrežne žlijezde, ketokonazol može također izravno utjecati na kortikotropne tumorske stanice u bolesnika s Cushingovom bolesti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost ketokonazola u liječenju Cushingovog sindroma, neovisno o uzroku, opisana je u nekoliko objavljenih retrospektivnih studija, analiza podataka o bolesnicima i prikazima slučajeva. Djelotvornost liječenja ocjenjivana je na temelju kontrole razine kortizola u serumu/plazmi ili urinu i evaluacije kliničkih simptoma Cushingovog sindroma. Više od 800 bolesnika liječeno je ketokonazolom u različitom trajanju liječenja i prema različitim modalitetima. Oko 200 bolesnika liječeno je dulje od 6 mjeseci, a neki su liječeni i nekoliko godina.

U približno 50 % bolesnika liječenih ketokonazolom razine slobodnog kortizola u urinu (engl. UFC - *urinary free cortisol*) su se normalizirale. Stopa odgovora bila je između 43 i 80%, ovisno o studiji i kriterijima kojima se definira odgovor. U približno 75 % bolesnika liječenih ketokonazolom razine UFC-a smanjile su se više od 50 % u usporedbi s razinama prije početka liječenja.

Kombinirana terapija

Ketokonazol se upotrebljava i kao samostalan lijek i u kombinaciji s drugim lijekovima, prvenstveno metiraponom, u bolesnika s težom bolesti, ili onih koji nemaju potpuni odgovor na samo jednu djelatnu tvar ili u bolesnika kod kojih je potrebno smanjiti dozu najmanje jednog lijeka radi poboljšanja podnošljivosti. Ketokonazol se također koristi u kombinaciji s drugim terapijama uključujući operaciju i zračenje hipofize. Općenito, ketokonazol se pokazao učinkovitim lijekom u normalizaciji razina kortizola kod Cushingovog sindroma, neovisno o njegovu uzroku, a ako se podnosi, liječenje ketokonazolom može biti dugotrajno.

Fenomen bijega

U približno 10 % do 15 % bolesnika liječenih ketokonazolom uočen je „fenomen bijega” koji zahtijeva dugotrajno kliničko i biokemijsko praćenje tih bolesnika. Ako se ovaj fenomen pojavi, možda će biti potrebno dodatno povećati dozu radi održavanja normalnih razina kortizola.

Uporaba kod Cushingove bolesti

U literaturi se nalaze podaci o 535 bolesnika s Cushingovom bolesti liječenih ketokonazolom, te 13 pojedinačnih prikaza slučajeva. U retrospektivnoj studiji provedenoj u nekoliko francuskih centara od 1995. do 2012. godine praćeno je 200 bolesnika s Cushingovom bolesti. Na posljednjem posjetu u 78 je bolesnika (49,3 %) postignuta kontrola bolesti, u 37 bolesnika (23,4 %) djelomična kontrola sa smanjenjem UFC-a za najmanje 50 % (bez normalizacije), a u 43 bolesnika (27,2 %) razine UFC-a bile su nepromijenjene. Na zadnjem kontrolnom posjetu klinički znakovi poboljšali su se u 74/134 bolesnika (55,2 %), hipertenzija u 36/90 bolesnika (40), hipokalijemija u 10/26 bolesnika (38,4 %), a dijabetes melitus u 23/39 bolesnika (59 %).

Uporaba kod ektopičnog sindroma adrenokortikotropnog hormona (ACTH)

Analizirani su podaci od 91 bolesnika s ektopičnim ACTH sindromom liječenih ketokonazolom, te 18 pojedinačnih prikaza slučajeva. U kanadskoj studiji od 12 bolesnika pogodnih za ocjenjivanje (od ukupno 15) u 10 je došlo do smanjenja razina slobodnog kortizola u urinu, no samo je u 5 bolesnika došlo do potpunog oporavka pri dozama ketokonazola od 400 do 1200 mg/dan. Do kliničkog poboljšanja hipokalijemije, metaboličke alkaloze, dijabetesa melitusa i hipertenzije došlo je i bez potpunog hormonalnog odgovora.

Uporaba kod Cushingovog sindroma neovisnog o ACTH-u

U literaturi su dostupni podaci za 17 bolesnika s tumorom nadbubrežne žlijezde i 2 bolesnika s primarnom nodularnom adrenokortikalnom hiperplazijom (NAH) liječenih ketokonazolom te 17 pojedinačnih prikaza slučajeva za bolesnike s benignim ili malignim tumorom ili NAH-om kao i podaci o 2 pedijatrijska slučaja McCune-Albrightovog sindroma. Nakon početka liječenja u većine je bolesnika došlo do poboljšanja kliničkih simptoma. Međutim, u bolesnika s adrenokortikalnim karcinomom poboljšanje hiperkortikolizma tijekom liječenja ketokonazolom bilo je u nekim slučajevima ograničeno.

Pedijatrijska populacija

U literaturi su dostupni podaci o 24 pedijatrijska bolesnika s endogenim Cushingovim sindromom liječena ketokonazolom od kojih je 16 bilo starije od 12 godina, a 8 mlađe od 12 godina.

Liječenje ketokonazolom u pedijatrijskih je bolesnika dovelo do normalizacije slobodnog kortizola u urinu i kliničkog poboljšanja uključujući oporavak brzine rasta i funkcije spolnih žlijezda, normalizaciju krvnog tlaka, poboljšanje karakteristika Cushingovog sindroma i gubitak težine u većini slučajeva. Doze u adolescenata starijih od 12 godina bile su slične dozama korištenim u odraslih bolesnika s endogenim Cushingovim sindromom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ketokonazol je slaba dibazična djelatna tvar te joj je za rastvaranje i apsorpciju potrebna kisela okolina. Srednje vršne koncentracije u plazmi od približno 3,5 µg/ml postižu se unutar 1 do 2 sata nakon peroralne primjene pojedinačne doze od 200 mg uzete s obrokom.

C_{max} i AUC povećavaju se više od proporcionalnog povećanja s dozom. U stanju dinamičke ravnoteže, srednje vršne koncentracije od 1,7 µg/ml do 15,6 µg/ml prijavljene su za ukupne dnevne doze od 200 mg do 1200 mg.

Distribucija

In vitro, vezanje na proteine u plazmi iznosi približno 99 %, uglavnom na albuminsku frakciju. Ketokonazol se u velikoj mjeri distribuira u tkiva. Međutim, samo zanemarivi dio ketokonazola dopijeva u cerebrospinalnu tekućinu.

Biotransformacija

Ketokonazol se u velikoj mjeri metabolizira u velik broj inaktivnih metabolita. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je CYP3A4 glavni enzim uključen u metabolizam ketokonazola.

Glavni identificirani metabolički putevi su oksidacija i degradacija imidazolnih i piperazinskih prstenova, oksidativna O-dealkilacija i aromatska hidroksilacija.

Ketokonazol je snažan inhibitor enzima CYP3A4 i P-glikoproteina. Nije dokazano da ketokonazol inducira vlastiti metabolizam.

Eliminacija

Eliminacija iz plazme je bifazična s poluvijekom od 2 sata tijekom prvih 10 sati i 8 sati nakon toga. Poluvijek ketokonazola povećava se s dozom i trajanjem liječenja. Pri dozama > 400 mg/dan prijavljen je poluvijek od 3 do 10 sati. Oko 13 % doze izlučuje se urinom, od čega 2 do 4 % kao nepromijenjen lijek. Glavni put eliminacije putem žuči vodi u intestinalni trakt.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

Ograničeni podaci pokazuju da su farmakokinetički parametri (AUC, C_{max} i poluvijek) ketokonazola za doze od 5 do 10 mg/kg/dan, što približno odgovara dnevnoj dozi od 200 do 800 mg, slični u pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Farmakokinetika ketokonazola nije se značajno razlikovala u bolesnika s oštećenjem bubrega u odnosu na zdrave ispitanike.

Stariji bolesnici

Nisu provedena službena ispitivanja utjecaja dobi na farmakokinetiku ketokonazola. Nema podataka koji bi ukazivali na potrebu posebne prilagodbe doze u ovoj populaciji.

In vitro podaci pokazuju da je ketokonazol snažan inhibitor prijenosnika OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 i OCT2 te, u manjoj mjeri, OAT1 i BSEP. Inhibicija tih različitih prijenosnika pri klinički značajnim koncentracijama ketokonazola ne može se isključiti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki profil ketokonazola utvrđen je na temelju dugotrajnih ispitivanja na štakorima i psima.

Slučajevi lomljivih kosti i prijeloma nogu prijavljeni su u štakora, no nisu primijećeni u drugih vrsta.

U skladu s farmakološkim djelovanjem ketokonazola primijećeno je djelovanje na nadbubrežne i spolne žlijezde štakora i pasa.

Nakon ponovljene primjene ketokonazola u štakora i pasa prijavljene su povišene razine jetrenih enzima i histološke promjene na jetri koje se sastoje od akumulacije lipofuscina u hepatocitima povezane s dozom.

Elektrofiziološka ispitivanja su pokazala da ketokonazol inhibira brzo aktivirajuću komponentu odgođene ispravljačke kalijeve struje u srcu, da produljuje trajanje akcijskog potencijala te da može produljiti QT interval. Međutim, nisu zabilježene promjene na EKG-a u pasa pri dnevnim dozama do 40 mg/kg primjenjivanim tijekom 12 mjeseci.

Ketokonazol nije pokazao genotoksičnost *in vitro* ni *in vivo*. Međutim, genotoksični potencijal nije u potpunosti utvrđen za predviđeni režim doziranja u liječenju endogenog Cushingovog sindroma. Ketokonazol nije karcinogen.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti ketokonazol je štetno utjecao na plodnost mužjaka i ženki. Doze od 25 mg/kg i više u mužjaka štakora i pasa uzrokovale su abnormalnosti u spermi i smanjile plodnost štakora. Ketokonazol u dozama do 40 mg/kg nije utjecao na plodnost ženki štakora, dok su doze od 75 mg/kg i više uzrokovale smanjenje stope trudnoća i broj mjesta implantacije. Doze od 80 i 160 mg/kg inhibirale su ovulaciju u nezrelih štakora. Pri dozama od 40 mg/kg/dan i više ketokonazol pokazuje znakove embriotoksičnosti i teratogenosti u štakora i kunića. Teratogeni učinci uočeni su u obliku skeletnih anomalija, uključujući rascjep nepca, brahidaktiliju, ektrodaktiliju i sindaktiliju. Liječenje mladih štakora tijekom 30 dana od 21. dana života uzrokovalo je odgodu pojave puberteta. Ne može se isključiti utjecaj na humanu reprodukciju.

Ispitivanja provedena na skotnim štakorima i zamorcima s ³H-ketokonazolom pokazuju da ketokonazol prolazi kroz placentu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
povidon
mikrokristalična celuloza
silicijev dioksid, koloidni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister s 10 tableta

Pakiranje sadrži 60 tableta (6 blistera po 10 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/965/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31 srpanj 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Uspostavljanje opservacijskog registra u više država za prikupljanje kliničkih informacija o bolesnicima s Cushingovim sindromom koji uzimaju ketokonazol (po mogućnosti uz korištenje postojećeg Europskog registra bolesnika s Cushingovim sindromom (ERCUSYN)) radi utvrđivanja obrazaca uzimanja lijeka i dokumentiranja sigurnosti (npr. hepatotoksičnost, produljenje QT intervala) i učinkovitosti ketokonazola	Godišnje podnošenje

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ketoconazole Esteve 200 mg tablete
ketokonazol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg ketokonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/965/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ketoconazole Esteve

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ketoconazole Esteve 200 mg tablete
ketokonazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ketoconazole Esteve 200 mg tablete ketokonazol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ketoconazole Esteve i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ketoconazole Esteve
3. Kako uzimati Ketoconazole Esteve
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ketoconazole Esteve
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ketoconazole Esteve i za što se koristi

Ketoconazole Esteve je lijek koji sadrži djelatnu tvar ketokonazol sa antikortikosteroidnim djelovanjem. Koristi se za liječenje endogenog Cushingovog sindroma (kada tijelo proizvodi previše kortizola) u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Cushingov sindrom uzrokuje prekomjerna proizvodnja hormona koji se zove kortizol, a proizvodi se u nadbubrežnim žlijezdama. Ketoconazole Esteve može sprečavati aktivnost enzima odgovornih za sintezu kortizola te time smanjiti prekomjernu proizvodnju kortizola u Vašem tijelu i poboljšati simptome Cushingovog sindroma.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ketoconazole Esteve

Nemojte uzimati Ketoconazole Esteve

- ako ste alergični na ketokonazol i/ili bilo koji imidazolni antimikotik ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate problema s jetrom
- ako ste trudni
- ako dojite
- ako imate nepravilne otkucaje srca u povijesti bolesti
- ako uzimate neke od sljedećih lijekova:
 - određene lijekove za snižavanje kolesterola u krvi: simvastatin, atorvastatin, lovastatin
 - određene lijekove za srce: eplerenon, dronedaron, dizopiramid, felodipin, nifedipin, ranolazin
 - određene lijekove za liječenje malarije: kinidin, halofantrin

- određene lijekove za teške mentalne poremećaje i tešku depresiju: pimoqid, sertindol, lurasidon, kvetiapin
- određene lijekove protiv alergija: mizolastin
- dabigatran – lijek za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka
- određene lijekove za spavanje i anksioznost: triazolam, alprazolam, midazolam (primijenjen kroz usta)
- određene lijekove protiv napadaja migrene: dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin i metilergometrin (metilergonovin)
- određene lijekove koji se koriste kod raka: irinotekan, everolimus
- sirolimus: koristi se za sprječavanje odbacivanja transplantiranog bubrega
- tolvaptan koji se koristi za specifičnu bolest pod nazivom „sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona”
- vardenafil u muškaraca starijih od 75 godina - lijek za liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca
- određene lijekove za HIV: sakinavir/ritonavir, sakinavir
- određene lijekove za liječenje dugotrajnog (kroničnog) hepatitisa C (zarazna bolest koja zahvaća jetru, a uzrokuje ju virus hepatitisa C): paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)
- metadon: lijek za liječenje ovisnosti o drogama
- U bolesnika s poremećajima rada bubrega:
 - kolhicin: lijek za liječenje gihta
 - fezoterodin i solifenacin: lijekovi za liječenje simptoma preaktivnog mokraćnog mjehura
 - telitromicin i klaritromicin: lijekovi za liječenje infekcija

Nemojte uzimati Ketoconazole Esteve ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, prije nego uzmete Ketoconazole Esteve razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ketoconazole Esteve.

Bolest jetre

Obavijestite liječnika ako imate bolest jetre u povijesti bolesti. Trebate znati da će liječnik redovito pratiti Vaše razine jetrenih enzima prije početka liječenja, jednom tjedno u prvih mjesec dana liječenja Ketoconazoleom Esteve, a potom jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci zbog rizika od ozbiljne toksičnosti za jetru. Nakon toga liječnik će razine jetrenih enzima ponovno provjeravati ako povisi Vašu dnevnu dozu ketokonazola. **Ako se ne osjećate dobro ili ako imate simptome poput gubitka apetita, mučnine, povraćanja, umora, žutice, bola u trbuhu ili tamne mokraće prestanite uzimati lijek i odmah obavijestite svog liječnika.**

Posebni režim doziranja

Ako istovremeno s Ketoconazoleom Esteve uzimate nadomjesnu terapiju glukokortikoidima, Vaš liječnik objasniti će Vam kako prilagoditi nadomjesnu terapiju glukokortikoidima ako ste pod stresom, morate na operaciju ili imate infekciju. Osim toga morate posjedovati iskaznicu za hitne slučajeve i biti opremljeni glukokortikoidnim setom za hitne slučajeve.

Funkcija nadbubrežne žlijezde

Funkcija Vaše nadbubrežne žlijezde redovito će se pratiti budući da je to dio standardne skrbi u praćenju tijekom liječenja Cushingovog sindroma i budući da tijekom liječenja može doći do zatajivanja nadbubrežne žlijezde. Ako imate simptome poput osjećaja slabosti, umora, gubitka apetita, mučnine, povraćanja ili niskog krvnog tlaka odmah obavijestite svog liječnika.

Bolest srca

Ketoconazole Esteve može promijeniti otkucaje Vašeg srca - to može biti ozbiljno. **Ako tijekom liječenja osjetite lupanje srca ili nepravilne otkucaje srca, odmah obavijestite svog liječnika.**

Istovremeni upalni/autoimuni poremećaji

Obavijestite liječnika ako imate autoimuni poremećaj kako bi Vas mogao pomno pratiti.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne preporučuje se za djecu mlađu od 12 godina zbog nedostatnih podataka o primjeni lijeka u ovih bolesnika.

Drugi lijekovi i Ketoconazole Esteve

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. **Neki lijekovi ne smiju se uzimati s Ketoconazoleom Esteve (pogledajte dio 2).** Upitajte liječnika ili ljekarnika za više informacija ako Ketoconazole Esteve uzimate s drugim lijekovima.

Lijekovi koji mogu uzrokovati interakcije s Ketoconazoleom Esteve:

- pasireotid, još jedan lijek kojim se liječi podvrsta Cushingova sindroma jer može uzrokovati teške nuspojave u bolesnika sa srčanim poremećajima
- lijekovi koji se uzimaju kroz usta koji sprečavaju nastajanje krvnih ugrušaka: rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, cilostazol, varfarin i drugi lijekovi slični kumarinu
- lijekovi protiv HIV-a kao što su maravirok, indinavir, nevirapin, ritonavir
- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje raka poput vinka alkaloida, busulfana, docetaksela, erlotiniba, imatiniba, dasatiniba, sunitiniba, lapatiniba, nilotiniba, bortezomiba, paklitaksela, vinkristina, vinblastina, kabozantiniba, dabrafeniba, kabazitaksela, krizotiniba, ibrutiniba
- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija: rifabutin, telitromicin, rifampicin, izoniazid, klaritromicin, izavukonazol
- određeni antidijetici: repaglinid, saksagliptin, tolbutamid
- određeni lijekovi koji se koriste za psihičke poremećaje: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboksetin, risperidon
- određeni lijekovi za srce - verapamil, digoksin, nadolol, aliskiren
- određeni antiepileptici: karbamazepin, fenitoin
- određeni glukokortikoidi - kao što su budezonid, flutikazon, deksametazon, metilprednizolon, ciklezonid
- određeni jaki lijekovi protiv boli (narkotici) - kao što su alfentanil, fentanil, buprenorfin (injekcije i sublingvalno), oksikodon
- određeni lijekovi protiv mučnine i povraćanja: domperidon, aprepitant
- nalokseol (lijek za liječenje zatvora specifično uzrokovanog primjenom jakih lijekova protiv boli)
- solifenacin, fezoterodin u bolesnika s oštećenjima bubrega
- drugi lijekovi: sildenafil, tolterodin, mitotan, prazikvantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (u obliku injekcije), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinakalcet, takrolimus, ebastin, ciklosporin, kolhicin

Najmanje 2 sata nakon unosa Ketoconazolea Esteve ne smijete uzimati antacide (npr. aluminijev hidroksid) ili druge lijekove za želučane tegobe uzrokovane kiselinom (pogledajte dio Upozorenja i mjere opreza).

Ketokonazol Esteve i alkohol

Tijekom liječenja ketokonazolom ne smije se konzumirati alkohol.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ovaj lijek se ne smije uzimati u trudnoći. Ako ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjati, obratite se svom liječniku ili farmaceutu za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Ako uzimate Ketoconazole Esteve, nemojte dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prijavljeni su slučajevi omaglice ili izrazite pospanosti tijekom liječenja Ketoconazoleom Esteve. Ako osjetite ove simptome, nemojte voziti ili upravljati strojevima.

Ketoconazole Esteve sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Ketoconazole Esteve

Liječenje moraju započeti i pratiti liječnici specijalisti endokrinologije.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja napraviti pretragu krvi kako bi otkrio moguće abnormalnosti te kako bi izmjerio razine kortizola. Prilagodit će dozu Vašem stanju kako bi se ponovno uspostavile normalne razine kortizola.

Preporučena početna doza obično iznosi 600 mg na dan kroz usta (3 tablete na dan podijeljene u 3 doze). Za ponovno uspostavljanje normalnih razina kortizola u Vašem tijelu može biti potrebna dnevna doza od 400 mg na dan (2 tablete) do 1200 mg na dan (6 tableta) koja se uzima kroz usta podijeljena u 2 do 3 doze.

Ako uzmete više Ketoconazolea Esteve nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Ketoconazolea Esteve od propisane doze, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ketoconazole Esteve

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako zaboravite uzeti jednu dozu, uzmite je čim se sjetite. Zatim lijek nastavite uzimati prema uobičajenom rasporedu kako je propisano. Nemojte sami mijenjati propisanu dozu.

Ako prestanete uzimati Ketoconazole Esteve

Ako prekinete liječenje Ketoconazoleom Esteve, Vaše će se razine kortizola možda opet povećati i može doći do ponovne pojave simptoma. Stoga ne prekidajte liječenje Ketoconazoleom Esteve osim ako tako ne odredi Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Rijetko može doći do problema s jetrom (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).

Prestanite uzimati Ketoconazole Esteve i odmah obavijestite liječnika ako osjetite neki od sljedećih simptoma:

- dugotrajna jaka glavobolja ili zamućen vid
- izražen gubitak apetita (anoreksija)
- gubitak težine
- mučnina ili povraćanje
- neobičan umor ili vrućica
- bol u trbuhu
- slabost mišića
- žuta boja kože ili žute bjeloočnice
- neobično tamna mokraća ili blijeda stolica

Zatajivanje nadbubrežne žlijezde česta je i potencijalno ozbiljna nuspojava. Ketoconazole Esteve može privremeno sniziti količinu hormona (kortizola) koju proizvodi Vaša nadbubrežna žlijezda na razine niže od normalnih, ali Vaš će liječnik to ispraviti propisivanjem odgovarajuće hormonske terapije ili prilagodbom doze Ketoconazolea Esteve. Ako imate simptome poput osjećaja slabosti, umora, gubitka apetita, mučnine, povraćanja ili niskog krvnog tlaka, odmah obavijestite svog liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišene razine jetrenih enzima u krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- bol u trbuhu
- povraćanje
- proljev
- kožne reakcije (svrbež, osip)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije koje u rijetkim slučajevima mogu biti ozbiljne
- promjena laboratorijskih markera
- smanjen broj krvnih pločica
- glavobolja
- omaglica
- pospanost
- kožne reakcije (urtikarija)
- gubitak kose
- umor

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- pireksija (vrućica)

Nuspojave čija je učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- nesanica
- nervoza
- intolerancija na alkohol
- gubitak apetita ili povećan apetit
- glavobolja
- osjećaj trnaca ili bockanja
- odbojnost prema svjetlu
- krvarenje iz nosa
- dispepsija (probavne tegobe)
- vjetrovi
- promjena boje jezika
- suhoća usta
- poremećen osjećaj okusa
- crvenilo, suhoća i svrbež kože
- fotoosjetljivost (pojačana reakcija na sunčevu svjetlost: crvenilo, osip koji svrbi)
- mialgija (bol u mišićima)
- artralgija (bol u zglobovima)
- menstrualni poremećaji
- azoospermija (odsutnost spermija)
- erektilna disfunkcija
- ginekomastija (povećanje tkiva dojke u muškaraca)
- periferni edem (nakupljanje tekućine u ekstremitetima)
- malaksalost
- navale vrućine
- prolazno smanjenje razina testosterona, muškog hormona (androgena) koji proizvodi tijelo, uglavnom u testisima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ketoconazole Esteve

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ketoconazole Esteve sadrži

- Djelatna tvar je ketokonazol. Jedna tableta sadrži 200 miligrama ketokonazola.
- Drugi sastojci su kukuruzni škrob, laktoza hidrat (vidjeti dio 2.), povidon, mikrokristalična celuloza, silicijev dioksid, koloidni, magnezijev stearat

Kako Ketoconazole Esteve izgleda i sadržaj pakiranja

Ketoconazole Esteve dostupan je u pakiranjima od 60 tableta.

Tableta je gotovo bijela do svijetlokrem, okrugla, promjera 10 mm, bikonveksna.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španjolska

+ 34 93 446 60 00

Proizvođač

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

Francuska

ili

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Poljska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.