

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg ketokonazol tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

19 mg laktóz tablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Törtfehér – halvány krémszínű, kerek, 10 mm átmérőjű, bikonvex tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ketoconazole Esteve az endogén Cushing-szindrómás felnőttek és 12 évesnél idősebb serdülők számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést endokrinológiában vagy belgyógyászatban jártas orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie olyan intézményben, ahol lehetőség van a biokémiai válaszreakciók monitorozására, mivel a dózist a beteg terápiás igényeihez kell igazítani, a kortizol szintjének normalizálódása alapján.

Adagolás

Kiindulási adagolás

A javasolt kiindulási dózis felnőttek és serdülők esetében 400–600 mg/nap szájon át szedve, két vagy három időpontra elosztva. Ez az adag gyorsan növelhető 800–1200 mg/napos, szájon át, két vagy három időpontra elosztva szedett dózissra.

A kezelés kezdetekor néhány naponta vagy hetente ellenőrizni kell a vizeletben levő szabad kortizol 24 órás értékét.

Az adagolás beállítása

A ketokonazol napi dózisát rendszeres időközönként egyénenként be kell állítani a vizeletben levő szabad kortizol és/vagy a plazmában levő kortizol mennyiségének normalizálása érdekében.

- Ha a vizeletben levő szabad kortizol és/vagy a plazmában levő kortizol szintje a normál tartomány felett van, a dózis 7-28 naponta történő, 200 mg/nappal való emelése indokolt lehet, amíg a beteg képes tolerálni a dózist.

- Szájon át bevett, 400 mg/napostól a maximális 1200 mg/naposig terjedő, 2–3 adagba szétosztott fenntartó dózis alkalmazására lehet szükség a normál kortizolszint visszaállításához. A legtöbb publikált vizsgálatban a fenntartó dózis 600 mg/nap és 800 mg/nap között változott.
- Ha megállapításra került a ketokonazol hatásos dózisa, akkor 3-6 havonta kell monitorozni a vizeletben levő szabad kortizol és a plazmában levő kortizol szintjét. (lásd 4.4 pont).
- Mellékvese-elégtelenség esetén a ketokonazol napi dózisát az esemény súlyosságától függően csökkenteni kell legalább 200 mg-mal, vagy pedig ideiglenesen fel kell függeszteni a kezelést, és/vagy kortikoszteroid terápiát kell alkalmazni a kezelés mellett az esemény megszűnéséig. A ketokonazol kezelés ezután folytatható egy alacsonyabb dózissal (lásd 4.4 pont).
- A ketokonazzal folytatott kezelés hirtelen is megszakítható, nincs szükség a dózis progresszív csökkentésére, ha a kezelési stratégia módosítására (pl. műtét) van szükség.

A májfunkció monitorozása

A kezelés megkezdése előtt kötelező az alábbiakat elvégezni:

- meg kell mérni a májenzim-szinteket (GOT/ASAT, GPT/ALAT, gamma GT, alkalikus foszfatáz), és a bilirubinszintet,
- tájékoztatni kell a betegeket a hepatotoxicitás kockázatáról, beleértve azt, hogy hagyják abba a kezelést, és azonnal keressék fel kezelőorvosukat, ha rosszul érzik magukat, vagy ha a következő tüneteket tapasztalják: étvágytalanság, hányinger, hányás, kimerültség, sárgaság, hasi fájdalom vagy sötét vizelet. Ezen tünetek kialakulása esetén azonnal abba kell hagyni a kezelést, és májfunkciós vizsgálatot kell végezni.

A ketokonazol ismert hepatotoxicitása miatt a kezelést nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiknek a májenzimszintje meghaladja a normálérték felső határának kétszeresét (lásd 4.3 pont).

A kezelés során:

- szoros klinikai követést kell folytatni;
- rendszeres időközönként meg kell mérni a májenzimek (GOT, GPT, gamma GT és alkalikus foszfatáz) és a bilirubin szintjét:
 - o hetente kell mérni a kezelés megkezdését követő egy hónapban;
 - o ezután 6 hónapig havonta kell méréseket végezni;
 - o egy hónapig hetente kell mérni a dózis megemelése esetén.

A májenzimek szintjének a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb mértékben történő megemelkedése esetén a májfunkciós értékeket gyakrabban kell monitorozni, és a napi dózist legalább 200 mg-mal csökkenteni kell.

A májenzimek szintjének a normálérték felső határának háromszorosával egyenlő vagy annál nagyobb mértékben történő megemelkedése esetén azonnal meg kell szakítani a ketokonazol alkalmazását, és nem is szabad folytatni a készítménnyel történő kezelést, mivel fennáll a súlyos hepatotoxicitás kockázata. Késlekedés nélkül meg kell szakítani a ketokonazol alkalmazását, ha hepatitis klinikai tünetei lépnek fel.

Hosszú távú (6 hónapnál hosszabb) kezelés esetén:

Habár általában a kezelés megkezdésekor, valamint a kezelés első hat hónapjában figyelhető meg hepatotoxicitás, a májenzimek monitorozását az egészségügyi kritériumok szerint kell végezni. Abban az esetben, ha megemelik a dózist a kezelés első hat hónapja után, óvintézkedésként egy hónapon keresztül hetente kell végezni a májenzimek szintjének monitorozását.

A fenntartó kezelésre vonatkozó adagolási rend

Az ezután alkalmazandó fenntartó kezelés két módon végezhető:

- Csak gátló adagolás: a ketokonazol fenntartó dózisának alkalmazását kell folytatni a fent leírtak szerint;
- Gátló és pótló adagolás: a ketokonazol fenntartó dózisát további 200 mg-mal kell emelni, és emellett kortikoszteroid-pótló kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Speciális populációk

Idős betegek

A ketokonazol 65 évesnél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, azonban nincs arra utaló bizonyíték, hogy specifikus dózismódosításra lenne szükség ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Beszűkült veseműködés

Habár korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok, a ketokonazol farmakokinetikája nem tér el jelentősen a veseelégtelenséggel élő betegeknél az egészséges egyénekhez képest, és nincs szükség specifikus dózismódosításra ebben a populációban.

Beszűkült májműködés

A ketokonazol ellenjavallt az akut vagy krónikusan beszőkült májműködésű betegek esetében (lásd a 4.3, 4.4 és 5.3 pont). A kezelést tilos elkezdeni olyan betegeknél, akiknél a májenzimek szintje meghaladja a normál tartomány felső határának kétszeresét.

Gyermekek és serdülők

A ketokonazol biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- Bármely imidazoltartalmú antifungális gyógyszerrel szembeni túlérzékenység;
- Akut vagy krónikus májbetegség, és/vagy ha a kezelés előtt a májenzimek szintje meghaladja a normálérték felső határának kétszeresét (lásd a 4.2 és 4.4 pont);
- Terhesség (lásd a 4.6 pont);
- Szoptatás (lásd a 4.6 pont);
- Veleszületett vagy igazolt szerzett QTc-megnyúlás;
- Párhuzamosan folyó kezelés az alábbi gyógyszerek bármelyikével, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a készítménnyel, és ezáltal potenciálisan életveszélyes mellékhatásokat idézhetnek elő (lásd 4.5 pont):
 - o CYP3A4 enzim által metabolizált HMG-CoA reduktáz inhibitorok (pl. szimvasztatin, atorvasztatin és lovasztatin), mivel ezek megnövelik a vázizom toxicitás (beleértve a rhabdomyolysist is) kockázatát;
 - o eplerenon, mivel megnöveli a hyperkalaemia és az alacsony vérnyomás kockázatát;
 - o olyan vegyületek, amelyek koncentrációja megnőhet a plazmában, és amelyek esetlegesen megnövelhetik a QT-intervallum hosszát: metadon, dizopiramid, kinidin, dronedaron, pimoziid, szertindol, szakvinavir (szakvinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer), ranolazin, mizolasztin, halofantrin;
 - o dabigatrán, mivel megnöveli a vérzés kockázatát;
 - o triazolám, szájon át szedett midazolám és alprazolám, mivel fennáll a hosszan tartó vagy erőteljesebb szedáló hatás és a légzőrendszeri depresszió lehetősége;

- ergot alkaloidok (pl. dihidroergotamin, ergometrin [ergonovin], ergotamin és metilergometrin [metilergonovin]), az ergotizmus és más súlyos vasospasticus mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- lurazidon;
- kvetiapin, a toxicitás megnövekedett kockázata miatt;
- telitromicin és klaritromicin a súlyosan beszűkült veseműködéssel élő betegek esetében, a hepatotoxicitás és a QT-intervallum megnyúlás megnövekedett kockázata miatt;
- felodipin, nizoldipin, az oedema és a pangásos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt;
- kolhicin a súlyosan beszűkült veseműködéssel élő betegek esetében, a súlyos mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- irinotekán, mivel módosítja ennek a gyógyszernek a metabolizmusát;
- everolimusz, sziriolimusz (rapamicin néven is ismert), ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának megnövekedése miatt;
- vardenafil a 75 évesnél idősebb férfiak esetében, a mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- paritaprevir/ombitaszvir (ritonavir), a mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- fezoterodin és szolifenacin a vesekárosodással élő betegek esetében;
- tolvaptan, amelyet az „elégtelen antidiuretikus hormon szekréciós szindróma” nevű betegség esetén alkalmaznak.

A fenti lista nem tartalmazza az összes, a ketokonazzal esetlegesen kölcsönhatásba lépő, ebből eredően pedig potenciálisan életveszélyes reakciót okozó vegyületet.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A májfunkció monitorozása

A májenzimeket minden ketokonazolt kapó beteg esetében monitorozni kell. A súlyos hepatotoxicitás kockázata miatt a betegek szoros követése szükséges (lásd 4.2 pont).

A mellékvese-funkció monitorozása

A mellékvese-funkciót rendszeres időközönként monitorozni kell, mivel mellékvese-elégtelenség alakulhat ki a kezelés során, ha relatív kortizolhiány lép fel a megemelkedett glükokortikoid igény miatt (pl. stressz, műtéti beavatkozás vagy fertőzés esetén); és/vagy ketokonazol túlادagolás esetén (a csak gátló adagolást kapó betegek esetében); vagy ha elégtelen a glükokortikoid-pótló kezelés (a gátló és pótló adagolást kapó betegek esetében). Monitorozni kell a kortizol szérumban vagy plazmában és/vagy nyálban levő mennyiségét, illetve a vizeletben levő szabad kortizol mennyiségét, legalább a ketokonazol alkalmazásának megkezdését követő egy héten belül, utána pedig rendszeres időközönként. Amikor a vizeletben levő szabad kortizol, illetve a szérumban/plazmában levő kortizol szintje normalizálódik vagy a célérték közelében van, illetve elérték a ketokonazol hatásos dózisát, a monitorozást 3–6 havonta kell végezni (lásd a 4.2 pontot a mellékvese-elégtelenségre vonatkozó dózismódosítást illetően).

Minden beteget monitorozni kell, és tájékoztatni kell őket a hypocortisolismus okozta panaszokról és tünetekről (pl. gyengeség, kimerültség, étvágytalanság, hányinger, hányás, fogyás, alacsony vérnyomás, hyponatraemia, hyperkalaemia és/vagy hypoglycaemia).

Ha a klinikai tünetek mellékvese-elégtelenségre utalnak, meg kell mérni a kortizolszintet, és ideiglenesen fel kell függeszteni a ketokonazol alkalmazását, vagy csökkenteni kell a dózist, illetve szükség esetén kortikoszteroid-pótló kezelést kell kezdeni. A ketokonazol kezelés ezután egy alacsonyabb dózissal folytatható (lásd 4.2 pont).

Gátló és pótló adagolás

A gátló és pótló adagolással kezelt betegeknek meg kell tanítani, hogy stresszes állapotban hogyan módosítsák a glükokortikoid pótló kezelésük adagolását (lásd 4.2 pont). Továbbá kapniuk kell egy sürgősségi kártyát, és egy vészhelyzetben használatos glükokortikoid készletet.

A QTc-intervallum monitorozása

Javasolt a gyógyszer QTc-intervallumra kifejtett hatásának monitorozása. EKG vizsgálatot kell végezni:

- a ketokonazollal végzett kezelés megkezdése előtt;
- a kezelés megkezdése után egy héten belül;
- ezt követően akkor, ha klinikailag javallott.

Ha a készítményt olyan gyógyszer mellett alkalmazzák, amely ismertén növeli a QTc-intervallumot (lásd 4.5 pont), EKG monitorozás javasolt.

Fogamzásgátlás

A nőket mindenre kiterjedően tájékoztatni kell a terhesség-megelőzésről. Minimális követelmény, hogy a fogamzóképes nők hatásos fogamzásgátló módszert alkalmazzanak (lásd 4.6 pont).

Csökkent gyomorsavtartalom

A felszívódás gátolt, ha csökkent a gyomor savtartalma. Nem szabad savkötő gyógyszereket (pl. alumínium-hidroxidot) szedni legalább 2 órán keresztül a ketokonazol bevétele után. Javasolt, hogy az achlorhydriás betegek, például bizonyos AIDS betegek és savszekréciót gátló szereket (pl. H₂-antagonistákat, protonpumpa-gátlókat) szedő betegek valamilyen savas itallal, pl. kólával vagy narancslével vegyék be a ketokonazolt.

Ha gyomorsavelválasztás-csökkentő gyógyszerek kerülnek be az egyidejűleg szedett gyógyszerek körébe, vagy kerülnek ki onnan, akkor a ketokonazol dózist a kortizolszint alapján be kell állítani.

Potenciális gyógyszerköcsönhatások

A ketokonazol esetében nagy a klinikailag jelentős gyógyszerköcsönhatások kialakulásának lehetősége. A ketokonazol nagyrészt a CYP3A4 enzim által metabolizálódik. Az erős hatású CYP3A4 enzim induktorok együttes alkalmazása csökkentheti a ketokonazol biohasznosulását. A ketokonazollal történő kezelés megkezdésekor át kell tekinteni az egyidejűleg szedett gyógyszereket, mivel a ketokonazol ismert erős hatású CYP3A4 enzim gátló szer. El kell olvasni az egyidejűleg használt gyógyszerek Alkalmazási előírásában az erős CYP3A4 enzim gátlókkal történő együttes alkalmazással kapcsolatos javaslatokat.

A ketokonazol a CYP3A4 erős inhibitora: a CYP3A4 ketokonazol általi gátlása növelheti a betegek expozícióját számos olyan gyógyszer esetében, amelyek ezen az enzimrendszeren keresztül metabolizálódnak (lásd 4.5 pont).

A ketokonazol a P-gp-nek is erős hatású gátlószere: a P-gp ketokonazol általi gátlása növelheti a betegek expozícióját számos olyan gyógyszerkészítmény esetében, amelyek P-gp szubsztrátok (lásd 4.5 pont).

A ketokonazollal együtt történő alkalmazáskor megfigyelt vagy várt hatásokról (vagyis a gyógyszerek plazma-koncentrációinak, az AUC és a C_{max} értékeinek emelkedése) és a gyógyszerek ismert terápiás spektrumától függően ellenjavallt vagy nem javasolt lehet az olyan CYP3A4 által metabolizált anyagok és/vagy a P-gp szubsztrátok alkalmazása, amelyek ismertén megnövelik a QT-intervallumot. Egyes kombinációk a kamrai tachyarrhythmia kockázatának megnövekedéséhez vezethetnek, beleértve a torsades de pointes, egy potenciálisan halálos kimenetelű ritmuszavar kialakulását is (lásd 1. táblázat: Interakciók és az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok, 4.5 pont).

Hepatotoxikus gyógyszerkészítményekkel való együttes alkalmazás

A ketokonazol és más ismert potenciálisan hepatotoxikus hatású gyógyszerek (pl. paracetamol) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel ez a kombináció megnövelheti a májkárosodás kockázatát.

Pazireotiddal történő együttes alkalmazás

A ketokonazol és a pazireotid együttes alkalmazása nem javasolt, mivel ez a kombináció QT-megnyúláshoz vezethet olyan betegeknél, akiknek ismert szívritmuszavaruk van (lásd 4.5 pont).

A készítmény szedésével egyidejűleg fennálló gyulladásos/autoimmun betegségek

A gyulladásos/autoimmun betegségek súlyosbodását vagy kialakulását figyelték meg a Cushing-szindróma remissziója után, beleértve a ketokonazzal végzett kezelést is. A kortizolszint ketakonazol hatására történő normalizálódása után meg kell figyelni azokat a betegeket, akik Cushing-szindrómában szenvednek, valamint azzal egyidejűleg gyulladásos/autoimmun betegség áll fenn náluk.

Alkohol

Tájékoztatni kell a betegeket, hogy a kezelés alatt ne fogyasszanak alkoholt (lásd 4.5 pont).

A segédanyagokkal kapcsolatos figyelmeztetés

Ez a készítmény laktózt tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkészítményekkel párhuzamosan folyó kezelések, amelyek ellenjavallottak a ketokonazzal történő kezelés során, és amelyek potenciálisan életveszélyes mellékhatásokat idézhetnek elő:

- CYP3A4 enzim által metabolizált HMG-CoA reduktáz inhibitorok (pl. szimvasztatin, atorvasztatin és lovasztatin), mivel megnövelik a vázizom toxicitás (beleértve a rhabdomyolysist is) kockázatát;
- eplerenon, mivel megnöveli a hyperkalaemia és az alacsony vérnyomás kockázatát;
- olyan vegyületek, amelyek koncentrációja megnőhet a plazmában, és amelyek esetlegesen megnövelhetik a QT-intervallum hosszát: metadon, dizopiramid, kinidin, dronedaron, pimoizid, szertindol, szakvinavir (szakvinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer), ranolazin, mizolasztin, halofantrin;
- dabigatrán, mivel megnöveli a vérzés kockázatát;
- triazolám, szájon át szedett midazolám és alprazolám, mivel fennáll a hosszan tartó vagy erőteljesebb szedáló hatás és a légzőrendszeri depresszió lehetősége;
- ergot alkaloidok (pl. dihidroergotamin, ergometrin [ergonovin], ergotamin és metilergometrin [metilergonovin]), az ergotizmus és más súlyos vasospasticus mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- lurazidon;
- kvetiapin, a toxicitás megnövekedett kockázata miatt;
- telitromicin és klaritromicin a súlyosan beszűkült veseműködéssel élő betegek esetében, a hepatotoxicitás és a QT-intervallum megnyúlás megnövekedett kockázata miatt;
- felodipin, nifedipin, az oedema és a pangásos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt;
- kolhicin a súlyosan beszűkült veseműködéssel élő betegek esetében, a súlyos mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- irinotekán, mivel módosítja ennek a gyógyszernek a metabolizmusát;
- everolimus, szilrolimus (rapamicin néven is ismert), ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának megnövekedése miatt;
- vardenafil a 75 évesnél idősebb férfiak esetében, a mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- paritaprevir/ombitaszvir (ritonavir), a mellékhatások megnövekedett kockázata miatt;
- fezoterodin és szolifenacin a vesekárosodással élő betegek esetében;

- tolvaptan, amelyet az „elégtelen antidiuretikus hormon szekréciós szindróma” nevű betegség esetén alkalmaznak.

A fenti lista nem tartalmazza az összes, a ketokonazollal esetlegesen kölcsönhatásba lépő, ebből eredően pedig potenciálisan életveszélyes reakciót okozó vegyületet.

A ketokonazol felszívódását befolyásoló gyógyszerek

A gyomor savasságát befolyásoló gyógyszerek csökkentik a ketokonazol felszívódását (lásd 4.4 pont).

Más gyógyszerek hatása a ketokonazol metabolizmusára

A ketokonazol nagyrészt a citokróm CYP3A4 enzim által metabolizálódik.

Az enziminduktor gyógyszerek, mint például a rifampicin, rifabutin, karbamazepin, izoniazid, nevirapin, mitotan és fenitoin jelentősen csökkenthetik a ketokonazol biohasznosulását. Nem javasolt a ketokonazol erős hatású enziminduktorokkal történő együttes alkalmazása.

Az erőteljes hatású CYP3A4-inhibitorok (pl. antivirális szerek, mint például ritonavir, ritonavirrel támogatott darunavir és ritonavirrel fokozott hatású fozamprenavir) növelhetik a ketokonazol biohasznosulását, az ilyen készítményeket fokozott óvatossággal kell a ketokonazollal együttesen alkalmazni, és a betegeknél szorosan monitorozni kell a mellékvese-elégtelenség okozta panaszokat és tüneteket. A ketokonazol dózisát ezen tényezőknek megfelelően kell módosítani.

A ketokonazol hatása más gyógyszerek metabolizmusára

- A ketokonazol egy erős CYP3A4 enzim inhibitor, és gátolhatja más olyan gyógyszerek metabolizmusát, amelyeket ez az enzim metabolizál. Ez azok hatásának, illetve azok mellékhatásainak felerősödését és/vagy elhúzódását eredményezheti.
- *In vitro* adatok szerint a ketokonazol a CYP1A2 enzim inhibitora, és nem szignifikáns mértékben gátolja a CYP2A6 és 2E1 enzimeket. Nem zárható ki, hogy a ketokonazol klinikailag releváns koncentrációban gátolja a CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 és 2D6 enzimeket.
- A ketokonazol gátolhatja a gyógyszerek P-gp enzim általi transzportját, ami a gyógyszerek megnövekedett koncentrációját eredményezheti a plazmában.
- A ketokonazol *in vitro* vizsgálatokban gátolja a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – emlőrák gyógyszer-rezisztencia fehérje) működését. A gátlással kapcsolatos adatok azt mutatják, hogy szisztémás szinten nagyon magas dózisu ketokonazol esetén nem zárható ki a BCRP szubsztrátokkal történő interakció kockázata. Azonban a ketokonazol klinikailag releváns koncentrációkban gátolhatja a BCRP működését a belekben. A ketokonazol gyors felszívódását figyelembe véve a BCRP szubsztrátok bevitelét el kell halasztani 2 órával a ketokonazol bevétele utánra.

1. táblázat: Interakciók és az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok.

A ketokonazol és más gyógyszerkészítmények közötti interakciók az alábbi táblázatban vannak felsorolva (jelölések: növekedés: „↑”; csökkenés: „↓”; nincs változás: „↔”). A kölcsönhatások alább feltüntetett értékei nem abszolút értékek, és függhetnek a ketokonazol bevett dózisától; az eredmények többségét 200 mg-os ketokonazol dózis bevétele után mérték, és erősebb kölcsönhatás várható magasabb dózis és/vagy a dózisok közötti rövidebb időintervallum esetén. Az alábbi lista nem tartalmazza a ketokonazol és más gyógyszerek között esetlegesen fellépő összes kölcsönhatást.

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
---------------------------------------	---	---

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>Analgetikus opioidok</i>		
Metadon	Potenciális ↑ a metadon plazmakoncentrációjában	Ellenjavallt a súlyos kardiovaszkuláris események, pl. QT-megnyúlás és torsades de pointes, valamint a légzőrendszeri vagy központi idegrendszeri depresszió megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Iv. és szublingvális buprenorfin	Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5-szeres C _{max} : ↑ 1,7-szeres	Gondos monitorozás. Módosítani kell a buprenorfin dózisát.
Alfentanil, fentanil	Potenciális ↑ az alfentanil és a fentanil plazmakoncentrációjában	A mellékhatások (légzőrendszeri depresszió, szedáció) gondos monitorozása javasolt. Szükség lehet az alfentanil és a fentanil dózisának csökkentésére.
Oxikodon	↑ volt megfigyelhető az oxikodon plazmakoncentrációjában	Gondos monitorozás. Lehet, hogy módosítani kell az oxikodon dózisát.
<i>Antiaritmiás szerek</i>		
Dizopiramid Kinidin	Potenciális ↑ a dizopiramid és a kinidin plazmakoncentrációjában	Ellenjavallt a súlyos kardiovaszkuláris események (beleértve a QT-megnyúlást) kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Dronedaron	A ketokonazol ismételt napi 200 mg-os dózisainak hatására 17-szeresére nőtt a dronedaron expozíció	
Digoxin	Potenciális ↑ a digoxin plazmakoncentrációjában	A digoxinszint gondos monitorozása javasolt.
<i>Antikoagulánsok és trombocitaaggregáció-gátló szerek</i>		
Dabigatrán	Dabigatrán: AUC: ↑ 2,6-szeres C _{max} : ↑ 2,5-szeres	Ellenjavallt a vérzések megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6-szeres C _{max} : ↑ 1,7-szeres	Nem javasolt a vérzések megnövekedett kockázata miatt.
Apixabán	Apixabán: AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 1,6-szeres	Nem javasolt a vérzések megnövekedett kockázata miatt.
Cilosztazol	Cilosztazol: AUC: ↑ 2,2-szeres A cilosztazol összesített farmakológiai hatása 35%-kal nő, ha ketokonazzal együtt alkalmazzák.	Gondos monitorozás. A Ketoconazole Esteve-val kombináltan alkalmazva napi kétszer 50 mg-os cilosztazol dózis javasolt.
Warfarin és más kumarinszármazékok	Potenciális ↑ a warfarin plazmakoncentrációjában	Gondos monitorozás. Az INR (International Normalised Ratio – Nemzetközi Normalizált Ráta) monitorozása javasolt.
Edoxabán	AUC: ↑ 1,8-szeres C _{max} : ↑ 1,8-szeres	Együttes alkalmazás esetén szükség van az edoxabán dózisának csökkentésére, kérjük, olvassa el az edoxabán Alkalmazási előírását.

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Antikonvulzánsok		
Karbamazepin Fenitoin	Potenciális ↑ a karbamazepin és a fenitoin plazmakoncentrációjában Potenciális ↓ várható a ketokonazol plazmakoncentrációjában. (CYP3A enzim indukció)	Nem javasolt. (Lásd még: „Más gyógyszerek hatása a Ketoconazole Esteve metabolizmusára”).
Antidiabetikumok		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2-szeres C _{max} : ↑ 1,2-szeres	Gondos monitorozás. A repaglinid dózisának módosítására lehet szükség.
Szaxagliptin	Szaxagliptin: AUC: ↑ 2,5-szeres C _{max} : ↑ 1,6-szeres Összefüggésben áll az aktív metabolitok vonatkozó értékeinek csökkenésével.	Gondos monitorozás. A szaxagliptin dózisának módosítására lehet szükség.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7-szeres	Gondos monitorozás. A tolbutamid dózisának módosítására lehet szükség.
Fertőzések elleni szerek		
Rifabutin Rifampicin Izoniazid	Potenciális ↑ a rifabutin plazmakoncentrációjában. Potenciális ↓ várható a ketokonazol plazmakoncentrációjában. (CYP3A4 enzim indukció)	Nem javasolt. (Lásd még: „Más gyógyszerek hatása a Ketoconazole Esteve metabolizmusára”)
Telitromicin Klaritromicin	Telitromicin: AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 1,5-szeres Potenciális ↑ a klaritromicin plazmakoncentrációjában	Nem javasolt. Ellenjavallt a súlyosan beszűkült veseműködéssel élő betegeknél a QT-intervallum megnyúlása és a májat érintő súlyos mellékhatások kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Izavukonazol	AUC: ↑ 5-szörös C _{max} : ↑ 1,1-szeres	Nem javasolt az izavukonazol mellékhatásainak megnövekedett kockázata miatt, kérjük, olvassa el az izavukonazol Alkalmazási előírását.
Prazikvantel	↑ volt megfigyelhető a prazikvantel plazmakoncentrációjában	Gondos monitorozás. A prazikvantel dózisának módosítására lehet szükség.
Migrén elleni szerek		
Ergot alkaloidok, mint például dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin)	Potenciális ↑ az ergot alkaloidok plazmakoncentrációjában	Ellenjavallt az ergotizmus és más súlyos nemkívánatos vasospasticus események megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Eletriptán	Eletriptán: AUC: ↑ 5,9-szeres C _{max} : ↑ 2,7-szeres	Nem javasolt.
Antineoplasztikus szerek		
Irinotekán	Irinotekán: AUC: ↑ 2,1-szeres	Ellenjavallt, mivel módosítja ennek a gyógyszernek a metabolizmusát (lásd 4.3 pont).

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Szunitinib Dazatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Kabozantinib	Szunitinib AUC: ↑ 1,5-szeres C _{max} : ↑ 1,5-szeres Lapatinib: AUC: ↑ 3,6-szeres Nilotinib: AUC: ↑ 3,0-szoros Erlotinib: AUC: ↑ 1,9-szeres C _{max} : ↑ 1,7-szeres Dazatinib ↑ volt megfigyelhető a dazatinib plazmakoncentrációjában Dabrafenib AUC: ↑ 1,7-szeres C _{max} : ↑ 1,3-szeres Kabozantinib AUC: ↑ 1,4-szeres C _{max} : ↔	Nem javasolt az ezen gyógyszerekre vonatkozó megnövekedett expozíció és a QT-megnyúlás kockázata miatt.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24-szeres C _{max} : ↑ 29-szeres	Nem javasolt, mivel növelheti az irbutinibbel kapcsolatos toxicitást.
Krizotinib	Krizotinib: AUC: ↑ 3,2-szeres C _{max} : ↑ 1,4-szeres	Nem javasolt QT-megnyúlás és a májat érintő súlyos mellékhatások kockázata miatt. Együttes alkalmazáskor a QT-megnyúlást monitorozni kell.
Bortezomib Buszulfán Docetaxel Imatinib Kabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4-szeres Imatinib: AUC: ↑ 1,4-szeres C _{max} : ↑ 1,3-szeres ↑ volt megfigyelhető a docetaxel plazmakoncentrációjában Potenciális ↑ a buszulfán plazmakoncentrációjában Kabazitaxel AUC: ↑ 1,3-szeres	Gondos monitorozás. Az egyes gyógyszerek dózisának módosítására lehet szükség.
Paklitaxel	Paklitaxel: A paklitaxel esetében nem figyeltek meg változást a plazmakoncentrációban. Nem végeztek kutatóvizsgálatokat az albuminhoz kötődő nanorészecskékkel.	Gondos monitorozás. A paklitaxel dózisának módosítására lehet szükség.
Vinkrisztin, vinblasztin (vinka-alkaloidok)	Potenciális ↑ a vinka-alkaloidok plazmakoncentrációjában.	Gondos monitorozás szükséges, mivel a mellékhatások korábbi kialakulását és/vagy súlyosabb mellékhatásokat okozhat.

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Antipszichotikumok, szorongásoldók, altatószerek		
Triazolám Alprazolám Szájon át szedett midazolám	AUC: ↑ volt megfigyelhető C _{max} : ↑ volt megfigyelhető	Ellenjavallt a potenciálisan elhúzódó vagy megnövekedett mértékű szedáló hatás, valamint a légzőrendszeri depresszió kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Lurazidon	Lurazidon: AUC: ↑ 9-szeres C _{max} : ↑ 6-szoros	Ellenjavallt a mellékhatások megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Pimozid	Potenciális ↑ a pimozid plazmakoncentrációjában.	Ellenjavallt a súlyos kardiovaszkuláris események (beleértve a QT-megnyúlást) kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Szertindol	Potenciális ↑ a szertindol plazmakoncentrációjában.	Ellenjavallt a QT-megnyúlás kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Kvetiapin	Kvetiapin: AUC: ↑ 6,2-szeres C _{max} : ↑ 3,4-szeres	Ellenjavallt, mivel fokozhatja a kvetiapin okozta toxicitást (lásd 4.3 pont).
Haloperidol	Potenciális ↑ a haloperidol plazmakoncentrációjában.	Nem javasolt a QT-intervallum megnyúlásának és az extrapiramidális tünetek kialakulásának megnövekedett kockázata miatt. Szükség lehet a haloperidol dózisának csökkentésére.
Reboxetin	Reboxetin: AUC: ↑ 1,5-szeres mindkét enantiomer esetében	Nem javasolt a reboxetin szűk terápiás tartománya miatt.
Iv. midazolám	Midazolám: AUC: ↑ 1,6-szeres	Gondos monitorozás. Az iv. midazolám dózisának módosítására lehet szükség.
Buspiron	Potenciális ↑ a buspiron plazmakoncentrációjában.	Gondos monitorozás. A buspiron dózisának módosítására lehet szükség.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6-szeres C _{max} : ↑ 1,4-szeres	Gondos monitorozás. Az aripiprazol dózisát körülbelül a felírt dózis felére kell csökkenteni.
Riszperidon	Potenciális ↑ a riszperidon AUC értékében	Gondos monitorozás. A riszperidon dózisának módosítására lehet szükség.
Vírus elleni készítmények		
Szakvinavir (szakvinavir/ritonavir napi kétszer 1000/100 mg)	Szakvinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonazol AUC: ↑ 2,7-szeres C _{max} : ↑ 1,5-szeres (a CYP3A4 enzim ritonavir általi gátlása)	Ellenjavallt a QT-megnyúlás kockázata miatt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Paritaprevir/ombitaszvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2-szeres C _{max} : ↑ 1,7-szeres Ombitaszvir: AUC: ↑ 1,3-szeres C _{max} : ↔ Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1-szeres C _{max} : ↑ 1,1-szeres t _{1/2} : ↑ 4-szeres	Ellenjavallt a mellékhatások megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Nevirapin	Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28-szoros C _{max} : ↓ 0,56-szoros Nevirapin: plazmaszint: ↑ 1,15–1,28-szoros a korábbi kontrollokhoz viszonyítva (CYP3A enzim indukció)	Nem javasolt
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 5-szörös C _{max} : ↑ 3,4-szeres	Gondos monitorozás. A maravirok dózisát napi kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni.
Indinavir	Indinavir (napi háromszor 600 mg): AUC= 0,8-szeres C _{min} : ↑ 1,3-szeres (Csak a napi háromszor 800 mg indinavirre vonatkozóan)	Gondos monitorozás. Meg kell fontolni az indinavir dózisának 8 óránként 600 mg-ra csökkentését.
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4-szeres C _{max} : ↑ 1,6-szeres (CYP3A enzim inhibíció)	Fontolóra kell venni a ketokonazol dózisának csökkentését, ha antiretrovirális szerként vagy farmakokinetikai hatásművelőként dozírozott ritonavir mellett alkalmazzák. (Lásd még: „Más gyógyszerek hatása a Ketoconazole Esteve metabolizmusára”).
Bétablokkolók		
Nadolol	↑ volt megfigyelhető a nadolol plazmakoncentrációjában	Gondos monitorozás. A nadolol dózisának módosítására lehet szükség.
Kalciumcsatorna-blokkolók		
Felodipin Nizoldipin	AUC: ↑ volt megfigyelhető C _{max} : ↑ volt megfigyelhető	Ellenjavallt az oedema és a pangásos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
Egyéb dihidropiridinek Verapamil	Potenciális ↑ ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációjában	Gondos monitorozás. A dihidropiridinek és a verapamil dózisának módosítására lehet szükség.

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>A kardiovaszkuláris rendszerre ható egyéb gyógyszerek</i>		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0–3,9-szeres	Ellenjavallt a súlyos kardiovaszkuláris események (beleértve a QT-megnyúlást) potenciális kialakulása miatt (lásd 4.3 pont).
Boszentán	Boszentán: AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 2-szeres	Nem javasolt a hepatotoxicitás lehetősége miatt (lásd 4.3 pont).
Aliszkiren	Aliszkiren: AUC: ↑ 1,8-szeres	Gondos monitorozás. Az aliszkiren dózisának módosítására lehet szükség.
<i>Diuretikumok</i>		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5-szeres	Ellenjavallt a hyperkalaemia és az alacsony vérnyomás megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
<i>Emésztőrendszerre ható gyógyszerek</i>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5-szörös	Gondos monitorozás. Az aprepitant dózisának módosítására lehet szükség.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0-szoros C _{max} : ↑ 3,0-szoros	Nem javasolt a QT-megnyúlás megnövekedett kockázata miatt.
Naloxegol	Naloxegol: AUC: ↑ 12,9-szeres C _{max} : ↑ 9,6-szeres	Nem javasolt
<i>Immunszuppresszánsok</i>		
Everolimusz Szirolimusz (rapamicin)	Everolimusz: AUC: ↑ 15,3-szeres C _{max} : ↑ 4,1-szeres Szirolimusz (rapamicin): AUC: ↑ 10,9-szeres C _{max} : ↑ 4,4-szeres	Ellenjavallt ezen gyógyszerek koncentrációjának nagymértékű megnövekedése miatt (lásd 4.3 pont).
Temszirolimusz Takrolimusz Ciklosporin Budezonid Ciklezonid	Temszirolimusz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ciklezonid aktív metabolit: AUC: ↑ 3,5-szeres A többi gyógyszer ↑ volt megfigyelhető ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációjában	Nem javasolt, hacsak nincs szükség rá. Gondos monitorozásra és a gyógyszerek dózisának módosítására lehet szükség.
Dexametazon, flutikazon, metilprednizolon	Potenciális ↑ ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációjában	Gondos monitorozás. A gyógyszerek dózisának módosítására lehet szükség.

Gyógyszer, terápiás területek szerint	A gyógyszer szintre várhatóan kifejtett hatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<i>Lipidszint csökkentő gyógyszerek</i>		
Lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin*	Potenciális ↑ ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációjában	Ellenjavallt a vázizom-toxicitás (beleértve a rabdomiolízist) megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
<i>Légzőrendszerre ható gyógyszerek</i>		
Szalmeterol	Szalmeterol AUC: ↑ 15-szörös C _{max} : ↑ 1,4-szeres	Nem javasolt a QT-megnyúlás megnövekedett kockázata miatt.
<i>Urológiai gyógyszerek</i>		
Fezoterodin Tolterodin Szolifenacin	Fezoterodin aktív metabolit: AUC: ↑ 2,3-szeres C _{max} : ↑ 2,0-szeres Szolifenacin: AUC: ↑ 3,0-szoros ↑ volt megfigyelhető a tolterodin plazmakoncentrációjában	Nem javasolt a QT-megnyúlás megnövekedett kockázata miatt. A fezoterodin és a szolifenacin ellenjavallt a beszűkült veseműködéssel élő betegek esetében (lásd 4.3 pont).
<i>Foszfodiészteráz (PDE5) inhibitorok</i>		
Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4-szeres C _{max} : ↑ 1,2-szeres Vardenafil: AUC: ↑ 10-szeres C _{max} : ↑ 4-szeres Potenciális ↑ a sildenafil plazmakoncentrációjában	Nem javasolt a nemkívánatos események megnövekedett kockázata miatt. A vardenafil ellenjavallt a 75 évesnél idősebb férfiak esetében (lásd 4.3 pont).
<i>Egyéb</i>		
Tolvaptán	↑ volt megfigyelhető a tolvaptán plazmakoncentrációjában	Ellenjavallt a plazmakoncentráció megnövekedése miatt (lásd 4.3 pont).
Mizolasztin Halofantrin	Potenciális ↑ ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációjában	Ellenjavallt a súlyos kardiovaszkuláris események (beleértve a QT-megnyúlást) potenciális kialakulása miatt (lásd 4.3 pont).
Kolhicin	↑ volt megfigyelhető a kolhicin plazmakoncentrációjában	Nem javasolt a kolhicin okozta toxicitás megnövekedett kockázata miatt. Ellenjavallt a beszűkült veseműködéssel élő betegek esetében (lásd 4.3 pont).
Cinakalcet	Cinakalcet AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 2-szeres	Gondos monitorozás. A cinakalcet dózisának módosítására lehet szükség.
Ebasztin	↑ volt megfigyelhető az ebasztin plazmakoncentrációjában	Nem javasolt a QT-megnyúlás megnövekedett kockázata miatt.

* A rozuvasztatin nem szubsztrátja a CYP3A4 enzimnek. A ketokonazol nem okozott változást a rozuvasztatin farmakokinetikájában, ezért nem valószínű, hogy a ketokonazol és a rozuvasztatin együttes alkalmazása megnöveli a rozuvasztatin toxicitásának kockázatát. A többi sztatin, amelyek nem szubsztrátjai a CYP3A4 enzimnek (pravasztatin és fluvasztatin), adható együtt a ketokonazollal.

Egyéb kölcsönhatások

Beszámoltak a ketokonazol szedése mellett fogyasztott alkohol hatására kialakult diszulfiram-szerű reakció kivételes eseteiről, ezek a következő tünetekkel jártak: kipirulás, kiütés, perifériás oedema, hányinger és fejfájás. Néhány órán belül minden tünet teljesen elmúlt.

A ketokonazol és a pazireotid együttes alkalmazása nem javasolt, mivel ez a kombináció QT-megnyúláshoz vezethet olyan betegeknél, akiknek ismert szívritmuszavaruk van.

Nincs arra utaló bizonyíték, hogy kölcsönhatás lép fel a ketokonazol és más szteroidtermelés-gátlók (pl. metirapon) között.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A ketokonazol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A preklinikai adatok azt mutatják, hogy a ketokonazol átjut a placentán, és teratogén hatású. A ketokonazol alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt, és nem szabad olyan fogamzóképes nőknél alkalmazni, akik nem használnak hatékony fogamzásgátló módszert (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Mivel a ketokonazol kiválasztódik az anyatejbe, a kezelés alatt álló anyáknak tilos szoptatniuk a Ketoconazole Esteve-val történő kezelés idején (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a készítmény hatással van a hímek és a nőstények szaporodási paramétereire (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ketokonazol közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy szédülés és aluszékonyság jelentkezhet náluk (lásd 4.8 pont), és javasolni kell nekik, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalják.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a következők: mellékvese-elégtelenség, hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, viszketés, kiütés és a májenzimek szintjének megemelkedése.

A súlyosabb mellékhatások a következők: hepatotoxicitás, elsődlegesen akut hepatocellularis toxicitás formájában, de eredményezhet cholestaticus károsodást vagy kevert típusú toxicitást is. A kezelés alatt gyakori időközönként monitorozni kell a GOT, a GPT, gamma GT, a bilirubin és az alkalikus foszfatáz szintjét (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A ketokonazol biztonságosságát a publikált szakirodalom, valamint a ketokonazol antifungális kezelésként történő alkalmazása alapján értékelték.

Az alábbi, 2. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszerek szerint vannak besorolva. A gyakorisági csoportok az alábbiak szerint vannak meghatározva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A szakirodalomban szereplő mellékhatások és a feltüntetett laboratóriumi eltérések előfordulási gyakorisága felnőtt és serdülőkorú betegek esetében

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Trombocitopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Allergiás állapotok, beleértve az anaphylaxiás sokkot, az anaphylaktoid reakciót, az anaphylaxiás reakciót és az angiooedemát
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori	Mellékvese-elégtelenség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem ismert	Alkohol intolerancia, étvágytalanság, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem ismert	Álmatlanság, idegesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori Nem ismert	Fejfájás, szédülés, aluszékonyság Intracranialis nyomás megemelkedése (papillaoedema, a kutacs kidudorodása), paraesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert	Fotofóbia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem ismert	Orrvérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem ismert	Hányinger, hasi fájdalom, hányás, hasmenés Dyspepsia, szélgörcs, a nyelv elszíneződése, szájszárazság, ízérzés-zavar

<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	Nagyon gyakori Ritka	Kóros májfunkciós értékek Súlyos hepatotoxicitás, beleértve a sárgaságot, a hepatitiszt, a májnekrózist, a májcirrózist, valamint az akár májátültetést igénylő vagy halálhoz vezető májelégtelenséget.
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Gyakori Nem gyakori Nem ismert	Viszketés, kiütés Csalánkiütés, alopecia Fényérzékenység, erythema multiforma, bőrgyulladás, erythema, xeroderma
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	Nem ismert	Izomfájdalom, ízületi fájdalom
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	Nem ismert	Menstruációs zavarok, azoospermia, merevedési zavarok, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Nem gyakori Nagyon ritka Nem ismert	Asthenia Láz Perifériás oedema, rossz közérzet, hőhullámok
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	Nagyon gyakori Nem gyakori Nem ismert	A májenzimek szintjének megemelkedése Csökkent vérlemezkeszám A tesztoszteronszint átmeneti csökkenése

Egyes mellékhatások leírása

Hepatotoxicitás

A ketokonazol kezelés által okozott súlyos hepatotoxicitás ritka (1/15 000). Az akut májsejtkárosodást elsősorban cholestaticus károsodás, illetve kevert mintájú toxicitás formájában figyelték meg. Fatális esetekről elsősorban akkor számoltak be, amikor folytatták a kezelést annak ellenére, hogy a májenzimek szintje megemelkedett. A májenzimek szintjének megemelkedését a betegek ~13,5%-ánál ($\square$ 5N), illetve ~2,5%-ánál ($>$ 5N) figyelték meg; ezek többsége a kezelés első 6 hónapjában történt. A májenzimek szintje a ketokonazol dózisának csökkentését vagy az alkalmazás abbahagyását követő 2–12 héten belül visszatért a normál tartományba. Úgy tűnik, hogy a hepatotoxicitás nem függ a dózistól. A ketokonazol kezelés fontolóra vétele előtt számításba kell venni a hepatotoxicitással kapcsolatos összes lehetséges tényezőt, valamint azt, ha a ketokonazol kezelés megkezdése előtt már magas volt a májenzimek szintje. A ketokonazolt nem szabad alkalmazni, ha a májenzimek szintje meghaladja a normálérték felső határának kétszeresét, vagy ha a beteg más hepatotoxikus gyógyszereket is szed. A májenzimek szintjét a kezelés első hónapjában hetente, majd a következő 6 hónapban havonta kell monitorozni. Abban az esetben, ha a májenzimek szintje megemelkedett, de az értékek a normálérték felső határának háromszorosa alatt vannak, szorosabban kell monitorozni a májfunkciót, és legalább 200 mg-mal csökkenteni kell a gyógyszer napi adagját. Ha a májenzimek szintje meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, azonnal abba kell hagyni a ketokonazol alkalmazását, és súlyos hepatotoxicitás kockázata miatt később sem szabad folytatni azt a.

Mellékvese-elégtelenség

Mellékvese-elégtelenség akkor fordulhat elő a ketokonazolt szedő betegeknél, ha nem kapnak kortikoszteroid-pótlást (csak gátló adagolás), vagy nem elégséges a glükokortikoid-pótló kezelés (a gátló és pótló adagolást kapó betegek esetében). Minden beteget monitorozni kell, és tájékoztatni kell őket a hypocortisolismus okozta panaszokról és tünetekről (pl. gyengeség, kimerültség, étvágytalanság, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás, hyperkalaemia, hyponatraemia és/vagy hypoglycaemia). A mellékvese-elégtelenség a plazma/szérum vagy a nyál kortizolszintjének rendszeres klinikai mérésével és monitorozásával mutatható ki. Mellékvese-elégtelenség esetén ideiglenesen fel kell függeszteni a Ketoconazole Esteve kezelést, vagy pedig csökkenteni kell a dózist, illetve szükség esetén kortikoszteroid pótló kezelést kell alkalmazni.

Gyermekek

A hepatotoxicitás gyakorisága magasabb lehet a serdülőknél, mint a felnőtteknél. A szakirodalom szerint 24, ketokonazollal kezelt gyermekből kettőnél alakult ki súlyos hepatotoxicitás. Egy 14 éves lánynál, akit Cushing-kór miatt kezeltek napi kétszer 200 mg ketokonazollal, egy hónap múltán sárgaság, láz, étvágytalanság, hányinger és hányás lépett fel. Abbahagyták a ketokonazol alkalmazását, de az állapota gyorsan romlott, és a beteg elhunyt. Egy 17 éves lányt 1200 mg/nap dózisban kezeltek ketokonazollal májrák miatt. Neki a 22. napra megváltoztak a májfunkciós értékei. A ketokonazol-kezelés leállítás után a májenzimek szintje 3 héten belül visszatért a normál tartományba (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A ketokonazolnak nincs ismert ellenszere. A Cushing-szindróma kezelésére alkalmazott maximális dózis 1600 mg/nap volt.

Véletlen túlادagolás esetén az ellátás szupportív kezelésből áll. A bevételt követő egy órán belül gyomormosást lehet végezni. Aktív szén is lehet adni, ha azt helyesnek ítélik.

Mellékvese-elégtelenségre utaló jelek esetén a gyógyszer szervezetből történő eltávolítására és a felszívódás lassítására tett általános intézkedések mellett 100 mg hidrokortizont, valamint fiziológiás sóoldatot és glükózt tartalmazó infúziót kell beadni a betegnek. A beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani: néhány napig monitorozni kell a vérnyomást, valamint a folyadék- és elektrolit-egyensúlyt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: SZISZTÉMÁS KORTIKOSZTEROIDOK, Antikortikoszteroidok, ATC kód: H02CA03

Hatásmechanizmus

A ketokonazol egy szteroidtermelés-gátló. A ketokonazol egy imidazol-származék, amely a kortizoltermelés erős hatású inhibitora, mivel képes gátolni számos citokróm P450 enzim működését a mellékvesében. A ketokonazol elsősorban a 17 α -hidroxiláz enzim működését gátolja, de gátolja még a 11-hidroxilálás lépéseit, valamint magasabb dózisban gátolja a koleszterin oldalláncot lehasító enzimek működését is. Ezért a ketokonazol a kortizol- és aldosterontermelés inhibitora. A ketokonazol az androgén hormonok termelésének is erős hatású inhibitora, mivel gátolja a mellékvesében, valamint a Leydig-sejtekben levő C17-20 liáz enzim működését.

A mellékvesegátló hatáson kívül a ketokonazol közvetlen hatással lehet a kortikotróp tumorsejtekre a Cushing-kóros betegeknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A ketokonazol különféle okokból kialakult Cushing-szindróma kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát számos publikált retrospektív vizsgálatban, diagramelemzésben és esetismertetésben bemutatták. A Cushing-szindróma klinikai tüneteinek kiértékelése mellett a szérum/plazma vagy a vizelet kortizolszintjének szabályozását alkalmazták a kezelés hatásosságának felméréshez. Több mint 800 beteget kezeltek ketokonazzal, különféle kezelési időtartamban és különféle kezelési modalitásokkal. Körülbelül 200 beteget kezeltek 6 hónapnál hosszabb ideig, néhányukat pedig több évig is.

A vizeletben levő szabad kortizol (urinary free cortisol – UFC) szintje a ketokonazolt szedő betegek kb. 50%-nál normalizálódott. A válaszarány 43% és 80% között változott a vizsgálattól és a választ definiáló kritériumoktól függően. A ketokonazolt szedő betegek körülbelül 75%-ánál érték el az UFC szint kezelés előtti szinthez viszonyított, több mint 50%-os csökkenését.

Kombinált kezelés

A ketokonazolt alkalmazták monoterápiaként, illetve más gyógyszerekkel, főleg metiraponnal kombináltan olyan betegeknél, akiknél súlyosabb volt a betegség, vagy nem reagáltak teljes mértékben az egyetlen hatóanyagot alkalmazó kezelésre, vagy akiknél a tolerancia javítása érdekében csökkenteni kellett legalább az egyik gyógyszer dózisát. A ketokonazolt más kezelésekkel együtt is alkalmazták, beleértve a műtétet és a hipofízis sugárkezelését. Összességében, a ketokonazollal kimutatták, hogy a különféle okokból kialakult Cushing-kór kezelésében hatásos gyógyszer a kortizolszint normalizálására, valamint a ketokonazol kezelés hosszú ideig fenntartható, ha a beteg tolerálja.

„Escape” jelenség

A ketokonazzal kezelt betegek körülbelül 10–15%-ánál figyelték meg az „escape jelenséget”, ami megerősíti, hogy ezen betegek esetében hosszú távú klinikai és biokémiai követésre van szükség. Ha ilyen jelenség lép fel, egy további dózisémelésre lehet szükség a kortizolszint normál tartományban tartása érdekében.

Alkalmazás a Cushing-kór kezelésére

A szakirodalomban 535, ketokonazzal kezelt Cushing-kóros betegről vannak adatok, beleértve 13 egyéni esetleírást. Egy különböző francia vizsgálóhelyen végzett retrospektív vizsgálatban 200 Cushing-kóros beteget követtek 1995 és 2012 között. Az utolsó viziten 78 beteg (49,3%) UFC-szintje (vizelet szabad kortizol) volt beállítva, 37 beteg (23,4%) volt részben beállítva, legalább 50%-os UFC-csökkenéssel (normalizálódás nélkül), és 43 betegnél (27,2%) nem változott az UFC szint. Az utolsó kontrollvizsgálat alkalmával a klinikai tünetek 74/134 betegnél (55,2%) javultak, a magas vérnyomás 36/90 betegnél (40%), a hypokalaemia 10/26 betegnél (38,4%), a diabetes mellitus pedig 23/39 betegnél (59%) javult.

Alkalmazás ectopiás adrenokortikotrop hormon (ACTH-) szindróma kezelésére

91 ketokonazzal kezelt ectopiás ACTH-szindrómás betegről származó adatokat, valamint 18 egyéni esetleírást tekintettek át. Egy kanadai vizsgálatban a (15-ből) 12 értékelhető betegből 10 betegnél csökkent a vizeletben levő szabad kortizol szintje, de csak öt betegnek múltak el teljesen a tünetei a napi 400–1200 mg-os ketokonazol dózis mellett. A hypokalaemia, a metabolikus alkalosis, a diabetes mellitus és a magas vérnyomás klinikai javulása bekövetkezett a teljes hormonális válasz elmaradása ellenére is.

Alkalmazás az ACTH-független Cushing-szindróma kezelésére

A szakirodalomban 17 mellékvese-tumoros, valamint 2 elsődleges nodularis adrenocorticalis hiperplasiás (NAH-os) betegről, valamint 17 egyéni esetleírásról (jóindulatú vagy rosszindulatú tumorok vagy NAH, valamint 2 McCune–Albright-szindrómás gyermek) van adat, amely esetekben a betegeket ketokonazzal kezelték. A betegek többségénél megfigyelték a klinikai tünetek javulását a kezelés megkezdése után. Azonban a mellékvesekéreg karcinómás betegeknél néhány esetben csak korlátozott mértékben javult a hypercortisolismus a ketokonazzal végzett kezelés hatására.

Gyermekek

Huszonnégy, ketokonazollal kezelt endogén Cushing-szindrómás gyermekről állnak rendelkezésre adatok a szakirodalomban, közülük 16-an voltak 12 évesnél idősebbek, 8-an pedig 12 évesnél fiatalabbak.

A gyermekek ketokonazollal végzett kezelésének hatására a legtöbb esetben normalizálódott a vizeletben levő szabad kortizol szintje, valamint klinikai javulás következett be: helyreállt a növekedés üteme és az ivarmirigyek működése, normalizálódott a vérnyomás, elmúltak a Cushing-szindrómás jelek, és csökkent a testtömeg. A 12 évesnél idősebb serdülők esetében alkalmazott dózisok megegyeztek az endogén Cushing-szindrómás felnőttek kezelésére alkalmazott dózisokkal.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ketokonazol egy gyenge kétfázisos hatóanyag, így savas környezetre van szüksége a feloldódáshoz és a felszívódáshoz. Étkezés közben, szájon át bevett egyszeri 200 mg-os dózis után 1–2 órán belül elérésre kerül a plazmakoncentráció átlagos csúcspontja, ami körülbelül 3,5 µg/ml.

A C_{max} és az AUC értéke az arányosnál nagyobb mértékben növekszik a dózissal. A beszámolók szerint a dinamikus egyensúlyi állapotban a koncentráció átlagos csúcspontja 1,7–15,6 µg/ml a 200–1200 mg/napos összdózisok esetében.

Eloszlás

In vitro a plazmaproteinhez való kötődés kb. 99%-os, a vegyület főleg az albumin frakcióhoz kötődik. A ketokonazol széles körben eloszlik a szövetekben, azonban csak a ketokonazol elhanyagolhatóan kis része jut be a cerebrospinalis folyadékba.

Biotranszformáció

A ketokonazol széles körben metabolizálódik számos inaktív metabolittá. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a CYP3A4 az egyik fő enzim, amelyik részt vesz a ketokonazol metabolizálásában.

A beazonosított fő metabolikus folyamatok a következők: az imidazol és piperazin gyűrűk oxidálódása és lebomlása, oxidatív O-dealkiláció és aromás hidroxiláció.

A ketokonazol a CYP3A4 enzim és a P-gp enzim erős hatású inhibitora. A ketokonazol nem mutatta jelét annak, hogy indukálná a saját metabolizmusát.

Elimináció

A plazmából történő elimináció kétfázisos, amelynek 2 óra a felezési ideje az első 10 órában, azután pedig 8 óra. A ketokonazol felezési ideje nő a dózissal és a kezelés időtartamával. A > 400 mg/napos dózis esetében 3–10 órás felezési időkről számoltak be. A dózis kb. 13%-a választódik ki a vizeletben, aminek 2–4%-a módosulatlan gyógyszer. A kiválasztás fő útvonala az epe és a bélrendszer.

Speciális populációk

Gyermekek

A korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló adatok alapján az 5–10 mg/kg/napos dózisokban (ami körülbelül megfelel a napi 200–800 mg-os adagoknak) adott ketokonazol farmakokinetikai paraméterei (AUC, C_{max} és felezési idő) hasonlóak a gyermekek és a felnőttek esetében.

Beszűkült veseműködésű betegek

A ketokonazol farmakokinetikája nem volt lényegesen eltérő a beszűkült veseműködéssel élő betegeknél az egészséges egyénekhez képest.

Idős betegek

Hivatalosan nem vizsgálták az életkornak a ketokonazol farmakokinetikájára gyakorolt hatását. Nincs arra utaló adat, hogy speciális dózismódosításra lenne szükség ebben a populációban.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a ketokonazol az OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 és OCT2 erős inhibitora, és az OAT1 és BSEP kisebb mértékű inhibitora. Nem zárható ki a ketokonazol klinikailag releváns koncentrációi esetén ezen különböző transzporterek gátlása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A ketokonazol toxikológiai profilját patkányokon és kutyákon végzett hosszú távú vizsgálatok alapján állapították meg.

A csontok törékennyé válásáról és lábtörésekről számoltak be a patkányoknál, de ezt nem figyelték meg más fajok esetében.

A ketokonazol farmakológiai hatásmechanizmusával összhangban mellékvesére és ivarmirigyekre kifejtett hatásokat figyelték meg a patkányokban és a kutyákban.

Patkányokban és kutyákban a ketokonazol ismételt adagolását követően a májenzimek szintjének megemelkedését, valamint a máj szövettani elváltozásait figyelték meg, ami a májsejtekben történő dózisfüggő lipofuszcín felhalmozódásból állt.

Az elektrofiziológiai vizsgálatok szerint a ketokonazol gátolja a szív késleltetett repolarizációs káliumáramlásának gyorsan aktiválódó komponensét, megnyújtja az akciós potenciál időtartamát, és megnyújthatja a QT-intervallumot. Azonban 12 hónapig adott napi 40 mg/kg-os dózissal nem észleltek EKG eltérést a kutyáknál.

A ketokonazol nem volt genotoxikus sem *in vitro*, sem pedig *in vivo* körülmények között. Azonban a genotoxicitási potenciál nem lett megfelelően megállapítva az endogén Cushing-szindróma kezelésére javasolt adagolási rendre vonatkozóan. A ketokonazol nem karcinogén.

A reprodukciós vizsgálatokban a ketokonazol csökkentette a hímek és nőstények termékenységet. A 25 mg/kg-os és magasabb dózisok spermium-rendellenességeket okoztak a hím patkányoknál és kutyáknál, valamint csökkentették a termékenységet a patkányoknál. A legfeljebb 40 mg/kg-os ketokonazol dózisok nem voltak hatással a nőstények termékenységére a patkányok esetében, míg a 75 mg/kg-os és magasabb dózisok csökkentették a vemhesség arányát és a beágyazódási helyek számát. A 80 és 160 mg/kg-os dózis gátolta az ovulációt a nem ivarérett patkányokban. A 40 mg/kg/napos vagy nagyobb dózisban adott ketokonazol bizonyított embriotoxicitást és teratogenitást mutatott a patkányokban és a nyulakban. A megfigyelt teratogén hatások főleg a csontvázat érintő rendellenességek voltak, beleértve a farkastorkot, a brachydactyliát, az ectrodactyliát és a syndactyliát. Azoknál a fiatal patkányoknál, amelyeknél 21 napos koruktól kezdve 30 napos kezelést végeztek, a szer késleltette a serdülés bekövetkeztét. Nem zárható ki az emberi reprodukcióra kifejtett hatás.

A vemhes patkányokon és tengerimalacokon ³H-ketokonazzal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a ketokonazol átjut a placentán.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kukoricakeményítő
Laktóz-monohidrát
Povidon
Mikrokristályos cellulóz
Szilikagél
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buboréksomagolás, amely 10 tablettát tartalmaz.

A csomag 60 darab tablettát tartalmaz (6 darab 10 tablettás buboréksomagolás).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/965/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. július 31

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciáliskötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági (PASS): Több országban készített obszervációs regiszter az olyan Cushing-szindrómás betegek klinikai adatainak összegyűjtésére, akik ketokonazolt kaptak (lehetőleg a Cushing-szindrómás betegek európai nyilvántartása (ERCUSYN) jelenlegi adatainak felhasználásával, ha megvalósítható), a ketokonazol gyógyszer-felhasználási szokásainak kiértékelése és a biztonságosság (pl. hepatotoxicitás, QT-megnyúlás) és a hatásosság dokumentálása céljából.	Évenkénti benyújtás

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletta
ketokonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ketokonazol tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/965/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ketoconazole Esteve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletta
ketokonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletta ketokonazol

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ketoconazole Esteve és milyen betegség esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ketoconazole Esteve szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ketoconazole Esteve-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ketoconazole Esteve-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ketoconazole Esteve és milyen betegség esetén alkalmazható?

A Ketoconazole Esteve egy ketokonazol nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer kortikoszteroid aktivitással. Az endogén Cushing-szindróma (amikor a test túl sok kortizolt termel) kezelésére szolgál felnőttek és 12 évesnél idősebb serdülők számára.

A Cushing-szindrómát a mellékvesék által termelt kortizol nevű hormon túlermelődése okozza. A Ketoconazole Esteve képes a kortizol termeléséért felelős enzimek működésének blokkolására, ezáltal csökkenti a kortizol túlermelődését a szervezetben, és enyhíti a Cushing-szindróma tüneteit.

2. Tudnivalók a Ketoconazole Esteve szedése előtt

Ne szedje a Ketoconazole Esteve-t,

- ha allergiás a ketokonazolra és/vagy bármilyen imidazol tartalmú gombaellenes gyógyszerre, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha májbetegsége van;
- ha terhes;
- ha szoptat;
- ha szívritmuszavar szerepel a kórtörténetében;
- ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - bizonyos gyógyszerek, amelyek csökkentik a vér koleszterinszintjét: szimvasztatin, atorvasztatin, lovasztatin;
 - bizonyos szívgyógyszerek: eplerenon, dronedaron, dizopiramid, felodipin, nifedipin, ranolazin;

- bizonyos gyógyszerek, amelyek a malária kezelésére szolgálnak: kinidin, halofantrin;
- bizonyos gyógyszerek, amelyek a súlyos elmebetegségek és a súlyos depresszió kezelésére szolgálnak: pimozid, szertindol, lurazidon, kvetiapin;
- allergiák esetén alkalmazott bizonyos gyógyszerek: mizolasztin;
- dabigatrán – egy vérrögzépződés megakadályozására szolgáló gyógyszer;
- az alvást elősegítő, illetve szorongás esetén alkalmazott bizonyos gyógyszerek: triazolám, alprazolám, midazolám (szájon át szedve);
- bizonyos gyógyszerek, amelyek a migrénes rohamok kezelésére szolgálnak: dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin és metilergometrin (metilergonovin);
- rákbetegségek kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek: irinotekán, everolimusz;
- sziriolimus: az átültetett vese kilökődésének megakadályozására szolgál;
- tolvaptán: egy különleges betegség, az „inadekvát antidiuretikus hormonszекреció szindróma” kezelésére szolgál;
- vardenafil a 75 évesnél idősebb férfiak esetében: a felnőtt férfiak merevedési zavarainak kezelésére szolgáló gyógyszer;
- bizonyos gyógyszerek, amelyek a HIV kezelésére szolgálnak: szakvinavir/ritonavir, szakvinavir;
- bizonyos gyógyszerek, amelyek a hosszantartó (krónikus) hepatitisz C (egy fertőző betegség, amely a májat támadja meg, és a hepatitisz C vírus okozza) kezelésére szolgálnak: paritaprevir/ombitaszvir (ritonavir);
- metadon: a drogfüggőség kezelésére szolgáló gyógyszer.
- Vesebetegek esetében:
 - kolhicin: a köszvény kezelésére szolgáló gyógyszer;
 - fezoterodin és szolifenacin: a hólyagtúlműködés tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszerek;
 - telitromicin és klaritromicin: fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek.

Ne szedje a Ketoconazole Esteve-t, ha fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan ezzel kapcsolatban, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt szedni kezdené a Ketoconazole Esteve-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ketoconazole Esteve szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Májbetegség

Beszéljen kezelőorvosával, ha májbetegség szerepel a kórtörténetében. Tudnia kell, hogy a súlyos hepatotoxicitás kockázata miatt a májenzimek értékeit rendszeresen ellenőrizni fogják már a kezelés megkezdése előtt, a Ketoconazole Esteve szedésének megkezdése utáni első hónapban hetente egyszer, majd az azt követő 6 hónapban havonta. Ismét ellenőrizni fogják ezeket az értékeket, ha a kezelőorvosa megemeli a ketokonazol napi adagját Önnél. **Hagyja abba a kezelést, és azonnal szóljon kezelőorvosának, ha rosszul érzi magát, vagy a következő tünetek bármelyikét tapasztalja: étvágytalanság, hányinger, hányás, kimerültség, sárgaság, hasi fájdalom és sötét vizelet.**

Speciális adagolási rend

Ha Ön glükokortikoid pótló kezelést is kap a Ketoconazole Esteve kezelés mellett, kezelőorvosa tájékoztatja majd Önt arról, hogyan módosítsa a glükokortikoidpótló kezelése adagolását, ha stressz éri, műtéti beavatkozást végeznek Önnél, vagy fertőzése van. Továbbá kap majd egy sürgősségi kártyát, valamint egy vészhelyzetben használatos glükokortikoid készletet.

Mellékvese-működés

Rendszeres időközönként ellenőrizni fogják a mellékveséinek működését, mivel ez a szabványos eljárás a Cushing-szindróma kezelésének ellenőrzésekor, és mivel mellékvese-elégtelenség léphet fel a kezelés során. Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a következő tüneteket tapasztalja: gyengeség, kimerültség, étvágytalanság, hányinger, hányás vagy alacsony vérnyomás.

Szívbetegség

A Ketoconazole Esteve megváltoztathatja a szívverés ritmusát – ez súlyos állapothoz vezethet. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés során palpitációt (szívdobogásérzést) vagy szívritmuszavart tapasztal.**

A készítmény szedésével egyidejűleg fennálló gyulladásos/autoimmun betegségek

Mondja el kezelőorvosának, ha autoimmun betegsége van. Ebben az esetben szoros ellenőrzés alá kerül majd.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem ajánlott 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára, mivel ilyen betegekkel kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Egyéb gyógyszerek és a Ketoconazole Esteve

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint a szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. **Van néhány gyógyszer, amit nem szabad a Ketoconazole Esteve-val együtt szedni (lásd 2. pont).** Ha más gyógyszerekkel együtt szedi a Ketoconazole Esteve-t, további információkért kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a Ketoconazole Esteve-val:

- pazireotid, amely a Cushing-szindróma egyik altípusának kezelésére szolgáló egyéb gyógyszer, mert súlyos mellékhatásokat okozhat azoknál, akiknek szívbetegségük van;
- a vérrögök kialakulását megakadályozó, szájon át szedendő gyógyszerek: rivaroxaban, apixabán, edoxabán, cilosztazol, warfarin és más kumarinszármazékok;
- HIV elleni gyógyszerek, például maravirok, indinavir, nevirapin, ritonavir;
- a rákbetegség kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek, például: vinka-alkaloidok, buszulfán, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, szunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paklitaxel, vinkrisztin, vinblasztin, kabozantinib, dabrafenib, kabazitaxel, krizotinib, ibrutinib;
- fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek: rifabutin, telitromicin, rifampicin, izoniazid, klaritromicin, izavukonazol;
- bizonyos antidiabetikumok: repaglinid, szaxagliptin, tolbutamid;
- elmebetegségek kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboxetin, riszperidon;
- bizonyos szívgyógyszerek: verapamil, digoxin, nadolol, aliszkiren;
- bizonyos görcsgátlók: karbamazepin, fenitoin;
- bizonyos glükokortikoidok: például budezonid, flutikazon, dexametazon, metilprednizolon, ciklezonid;
- bizonyos erős fájdalomcsillapítók (narkotikumok): például alfentanil, fentanil, buprenorfin (injekcióban és nyelv alá adva), oxikodon;
- a hányinger és a hányás kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek: domperidon, aprepitant;
- naloxegol (kifejezetten az erős fájdalomcsillapítók által okozott székrekedés kezelésére szolgáló gyógyszer);
- szolifenacin és fezoterodin beszűkült veseműködésű betegek esetében;
- egyéb gyógyszerek: szildenafil, tolterodin, mitotan, prazikvantel, eletriptán, szalmeterol, bozentán, midazolám (injekcióban adva), tadalafil, vardenafil, temszirolimus, cinakalcet, takrolimus, ebasztin, ciklosporin, kolhicin

Ne vegyen be savlekötő gyógyszereket (pl. alumínium-hidroxidot) vagy a savas gyomorbántalmak kezelésére szolgáló más gyógyszereket legalább 2 órán keresztül a Ketoconazole Esteve bevétele után (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

A Ketoconazole Esteve egyidejű bevétele és alkohollal

Ne fogyasszon alkoholt a ketokonazol szedése alatt!

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ne szedje ezt a gyógyszert terhesség alatt. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne szoptassa gyermekét, ha Ketoconazole Esteve-t szed.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Beszámoltak szédülésről, illetve aluszékonyságról a Ketoconazole Esteve-val végzett kezelés során. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha ilyen tüneteket tapasztal.

A Ketoconazole Esteve laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Ketoconazole Esteve-t?

A kezelés megkezdését, majd az azt követő kezelést endokrinológus szakorvosnak kell felügyelnie.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni a vérének a kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt pedig rendszeresen, hogy kiszűrje az esetleges rendellenességeket, illetve hogy mérni tudja a kortizol szintjét. Az adagolást az Ön állapotához fogják igazítani; a kezelés célja a normál kortizolszint visszaállítása.

A javasolt kiindulási adag általában napi 600 mg szájon át beszedve (3 tabletta 3 időpontra elosztva). Az Ön normál kortizolszintjének visszaállításához szükséges adag napi 400 mg-tól (2 tabletta) napi 1200 mg-ig (6 tabletta) terjedhet, amit 2–3 időpontra kell elosztani, és szájon át kell bevenni.

Ha az előírtnál több Ketoconazole Esteve-t vett be

Ha az előírt adagnál többet vett be a Ketoconazole Esteve-ből, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Ketoconazole Esteve-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be ezt a kihagyott adagot, amint eszébe jut. Ezután folytassa a szedést az előírt ütemben. Ne módosítsa saját maga a felírt adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Ketoconazole Esteve szedését

Ha megszakítja a Ketoconazole Esteve-val végzett kezelést, a kortizolszintje ismét megemelkedhet, és visszatérhetnek a tünetei. Ezért ne hagyja abba a Ketoconazole Esteve szedését, hacsak kezelőorvosa nem utasítja erre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos is lehet. Májbetegségek ritkán kialakulhatnak (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

Hagyja abba a Ketoconazole Esteve szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- hosszan tartó erős fejfájás vagy homályos látás;
- kifejezett étvágytalanság;

- fogyás;
- hányinger vagy hányás;
- szokatlan kimerültség vagy láz;
- gyomorfájdalom;
- izomgyengeség;
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása;
- szokatlanul sötét színű vizelet vagy világos színű széklet.

Gyakran előfordul mellékvese-elégtelenség, amely egy súlyos mellékhatás lehet. A Ketoconazole Esteve ideiglenesen a normál tartomány alá csökkentheti a mellékveséje által termelt hormon (kortizol) mennyiségét, de kezelőorvosa megfelelő hormontartalmú gyógyszerekkel vagy a Ketoconazole Esteve adagjának módosításával kezelni fogja ezt. Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a következő tüneteket tapasztalja: gyengeség, kimerültség, étvágytalanság, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül 1-nél többet is érinthet):

- a májenzimek szintjének megemelkedése a vérben.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- | | |
|------------------|------------------------------------|
| • hányinger; | • hasmenés; |
| • hasi fájdalom; | • bőrreakciók (viszketés, kiütés). |
| • hányás; | |

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- | | |
|---|-------------------------------|
| • allergiás reakciók, amelyek ritka esetekben súlyosak is lehetnek; | • álmoság; |
| • a laboreredmények megváltozása; | • bőrreakciók (csalánkiütés); |
| • csökkent vérlemezkeszám; | • hajhullás; |
| • fejfájás; | • kimerültség. |
| • szédülés; | |

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- láz.

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság):

- | | |
|--|---|
| • álmatlanság; | • fényérzékenység (napfényre adott fokozott bőrreakció: bőrpír, viszkető kiütés); |
| • idegesség; | • izomfájdalom; |
| • alkohol-intolerancia; | • ízületi fájdalom; |
| • étvágytalanság vagy fokozott étvágy; | • menstruációs zavarok; |
| • fejfájás; | • hímvarsejt-hiány; |
| • bizsergő vagy szurkáló érzés; | • merevedési zavarok; |
| • fénykerülés | • ginekomasztia (a mell szöveteinek felszaporodása férfiakban); |
| • orrvérzés; | • perifériás (végtagokat érintő) ödéma; |
| • emésztési zavar; | • rossz közérzet; |
| • szélgörcs; | • hóhullámok; |
| • a nyelv elszíneződése; | • a tesztoszteron (egy férfi [androgén] hormon, amit a szervezet, elsősorban a |
| • szájszárazság; | |
| • az ízérzés zavara; | |
| • bőrpír, bőrszárazság, viszketés; | |

herék termelnek) szintjének átmeneti

csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ketoconazole Esteve-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ketoconazole Esteve

- A készítmény hatóanyaga a ketokonazol. 200 milligramm ketokonazol tablettánként.
- Egyéb összetevők: kukoricakeményítő, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont), povidon, mikrokristályos cellulóz, szilikagél, magnézium-sztearát.

Milyen a Ketoconazole Esteve külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

A Ketoconazole Esteve 60 tablettát tartalmazó csomagokban kapható.

A tablettá törtefehér vagy világos krém színű, kerek, 10 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spanyolország

+ 34 93 446 60 00

Gyártó

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

Franciaország

vagy

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Lengyelország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.