

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ketoconazole Esteve 200 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af ketókónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 19 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Beinhvít til ljósrjómalit, hringlaga tafla, 10 mm í þvermál, kúpt báðum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ketoconazole Esteve er ætlað til meðferðar innræns Cushing heilkennis hjá fullorðnum og unglingum eldri en 12 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af innkirtlafræði eða lyflækningum skal hefja og hafa eftirlit með meðferðinni og hafa til umráða viðeigandi aðstöðu til að fylgjast með lífefnafræðilegri svörun þar sem stilla þarf skammta til að mæta meðferðarþörfum sjúklinga, byggt á leiðréttingu kortisólgilda.

Skammtar

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur hjá fullorðnum og unglingum er 400-600 mg/dag til inntöku í tveimur eða þremur skömmtum og má auka þennan skammt hratt í 800-1.200 mg/dag í tveimur eða þremur skömmtum.

Við upphaf meðferðar skal mæla frítt kortisól í sólarhringsþvagi á nokkurra daga/vikna fresti.

Skammtaaðlögun

Skammta af ketókónazóli skal aðlaga reglulega miðað við hvern einstakling í því skyni að leiðrétta frítt kortisól í þvagi og/eða kortisól gildi í plasma.

- Íhuga skal skammtaaukningu um 200 mg/dag á 7 til 28 daga fresti ef gildi frís kortisóls í þvagi og/eða plasma eru hærri en eðlileg, svo fremi að sjúklingurinn þoli skammtinn.

- Viðhaldsskammtur frá 400 mg/dag til hámarksskammts með 1.200 mg/dag til inntöku í 2 til 3 skömmtum getur verið nauðsynlegur til að ná eðlilegum kortisólgildum. Í flestum útgefnum heimildum var viðhaldsskammtur á bilinu 600 mg/dag og 800 mg/dag.
- Þegar virkur skammtur af ketókónazóli hefur verið ákvarðaður, skal hafa eftirlit með gildum frís kortisóls í þvagi og/eða plasma á 3 til 6 mánaða fresti (sjá kafla 4.4).
- Við skerta nýrnastarfsemi allt eftir alvarleika ástandsins, skal minnka ketókónazól skammtinn um minnst 200 mg/dag eða hætta skal meðferðinni tímabundið og/eða bæta við meðferð með barksterum þar til ástandið leysist. Hægt er að hefja meðferð með ketókónazóli á ný með minni skammti (sjá kafla 4.4).
- Hægt er að hætta meðferð með ketókónazól skyndilega án þess að minnka skammta smám saman þegar breyta þarf meðferðaráætlun (t.d. við skurðaðgerð).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Áður en meðferð er hafin er skylt að:

- mæla lifrarensím (ASAT, ALAT, gamma GT og alkalískan-fosfatasa) og bilirúbín
- upplýsa sjúklinga um hættuna á eiturvekun í lifur, þ.m.t. að hætta skuli meðferð og hafa tafarlaust samband við lækinn verði vart við vanlíðan eða ef fram koma einkenni svo sem lystarstol, ógleði, uppköst, þreyta, gula, kviðverkur eða dökkt þvag. Verði vart við þessi einkenni skal hætta meðferð tafarlaust og láta fara fram rannsókn á lifrarstarfsemi.

Vegna þess að eiturvekun í lifur með ketókónazóli er þekkt, má ekki hefja meðferð hjá sjúklingum með gildi lifrarensíma sem eru meira en tvisvar hærri en efri eðlileg mörk (sjá kafla 4.3).

Meðan á meðferð stendur:

- viðhafa skal náíð klínískt eftirlit
- mæla skal lifrarensím (ASAT, ALAT, gamma GT og alkalískan-fosfatasa) og bilirúbín með tíðu millibili:
 - vikulega í einn mánuð eftir að meðferð er hafin
 - síðan mánaðarlega í 6 mánuði
 - vikulega í einn mánuð þegar skammturinn er aukinn.

Við hækkuð lifrarensím um þrisvar sinnum efri eðlileg mörk, skal fylgjast oftari með niðurstöðum í rannsóknum á lifrarstarfsemi og minnka daglegan skammt um minnst 200 mg.

Ef lifrarensím hækka meira en þrisvar sinnum efri eðlileg mörk, skal tafarlaust hætta notkun ketókónazóls og ekki hefja meðferð á ný vegna alvarlegrar eiturvekunar á lifur. Hætta skal notkun ketókónazól án tafar ef fram koma klínísk einkenni lifrabólgu.

Við langvarandi meðferð (lengur en í 6 mánuði):

Þótt eiturvekun í lifur komu yfirleitt fram við upphaf meðferðar og á fyrstu sex mánuðum meðferðar, skal hafa læknisfræðilegt eftirlit með lifrarensímum. Sem varúðarráðstöfun, ef skammturinn er aukinn eftir fyrstu sex mánuði meðferðarinnar, skal endurtaka eftirlit með lifrarensímum vikulega í einn mánuð.

Skammtaáætlunir fyrir viðhaldsmeðferð

Viðhaldsmeðferð er hægt að veita með tvennum hætti:

- Meðferðaráætlun aðeins til að blokka: halda má áfram með viðhaldsskammt af ketókónazóli eins og lýst er hér að ofan,
- Meðferðaráætlun til að blokka og bæta upp: hækka skal enn frekar viðhaldsskammtinn af ketókónazóli um 200 mg og bæta við samhliða uppbótarmeðferð með barksterum (sjá kafla 4.4).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ketókónazóls hjá sjúklingum eldri en 65 ára, en ekkert bendir til þess að þörf sé á sérstakri skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Þótt upplýsingar séu takmarkaðar eru lyfjahvörf ketókónazóls ekki marktækt frábrugðin hjá sjúklingum með nýrnabilun samanborið við heilbrigða einstaklinga og ekki er mælt með sérstakri aðlögun skammta hjá þessum hópi.

Skert lifrarstarfsemi

Ketoconazole er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum með bráða eða langvinna skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.3). Ekki má hefja meðferð hjá sjúklingum þegar gildi lifrarensíma er hærri en tvöföld efri eðlileg mörk.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun Ketoconazole Esteve í börnum yngri en 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingum er lýst í Kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Ofnæmi fyrir sveppalyfjum sem inniheldur imidazól;
- Alvarlegur eða langvinnur lifrarsjúkdómur og/eða ef gildi lifrarensíma fyrir meðferð eru hærri en tvöföld efri eðlileg mörk (sjá kafla 4.2 og 4.4);
- Meðganga (sjá kafla 4.6);
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6);
- Arfgeng eða staðfest lenging QTc bils;
- Samtímis meðferð með einhverju af eftirfarandi lyfjum sem geta haft milliverkanir og valdið mögulega lífshættulegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5):
 - HMG-CoA redúktasa hemlar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín, atorvastatín og lovastatín) vegna aukinnar hættu á eiturverkun á beinagrindarvöðva, þ.m.t. rákvöðvalýsu;
 - eplerenón vegna aukinnar hættu á blóðkalíumhækkun og lágþrýstingi;
 - lyf hvers plasmaþéttni getur aukist og sem geta lengt QT bilið: metadón, disópýramíð, kínidín, dronedarón, pimózíð, sertindól, saquinavír (saquinavír/ritónavír 1.000/100 mg tvisvar á dag), ranolazín, mizólastín, halófantrín;
 - dabigatran vegna aukinnar blæðingarhættu;
 - tríazólam, midazólam til inntöku og alprazólam vegna mögulega lengdrar eða aukinnar deyfingar og öndunarbælingar;
 - korndrjóna alkaloíðar (t.d. tvíhýdróergotamín, ergometrín (ergonóvín), ergotamín og metýlergometrín (metýlergonóvín) vegna aukinnar hættu á korndrjónaeitrun og öðrum alvarlegum æðakrampa aukaverkunum;
 - lurasidón;

- quetiapín vegna aukinnar hættu á eiturverkun;
- telitrómýsín og klaritrómýsín hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna aukinnar hættu á eiturverkun á lifur og lengingu QT bils;
- felódipín, nisoldipín vegna aukinnar hættu á bjúgmyndun og blóðríkishjartabilun;
- kolkísín hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna aukinnar hættu á aukaverkunum;
- irinotekan vegna breytingar í umbrotum þessa lyfs;
- everólímús, sirólímús (einnig þekkt sem rapamýsín) vegna aukinnar plasmabéttni þessara lyfja;
- vardenafil hjá körlum eldri en 75 ára vegna aukinnar hættu á aukaverkunum;
- paritaprevír/ombitasvír (ritonavír) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum;
- fesóteródín og sólifenasín hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi;
- tolvaptan notað við tilteknum sjúkdómi sem nefnist heilkenni óviðeigandi losunar þvagskerðihormóns („syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion“).

Listinn hér fyrir ofan er ekki tæmandi listi yfir efnasambönd sem gera haft milliverkun við ketókónazól og valdið mögulega lífshættulegum viðbrögðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með lifrastarfsemi

Fylgjast skal með lifrarensímum hjá öllum sjúklingum sem fá ketókónazól. Vegna hættu á alvarlegri eiturverkun á lifur, þarf að hafa náðið eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi með reglulegu millibili þar sem skert nýrnastarfsemi getur komið fram við meðferð við aðstæður hlutfallslegs kortisólskorts af völdum aukinnar þarfar af barksterum (t.d. við álag, skurðaðgerð eða sýkingu); og/eða við ofmeðferð með ketókónazóli (hjá sjúklingum sem fá eingöngu blokkandi meðferð); eða ef barkstera-uppbótarmeðferð er ónóg (hjá sjúklingum sem fá blokkandi og uppbótarmeðferð). Fylgjast skal með gildum kortisóls í sermi eða plasma og/eða munnvatni og/eða gildi frís kortisóls í þvagi, minnst innan viku frá upphafi meðferðar með ketókónazóli og reglulega eftir það. Þegar gildi frís kortisóls í þvagi, sermi/plasma eru orðin eðlileg eða nálægt markmiðinu og virkur skammtur af ketókónazóli hefur verið ákvarðaður, má framkvæma eftirlit á þriggja til sex mánaða fresti (sjá kafla 4.2. um skammtaaðlögun við skerta nýrnastarfsemi).

Fylgjast skal með öllum sjúklingum og upplýsa þá um merki og einkenni tengd kortisólskorts (t.d. máttleysi, þreyta, lystarstol, ógleði, uppköst, þyngdartap, lágþrýstingur, blóðnatríumlækkun, blóðkalíumhækkun og/eða blóðsykurslækkun).

Ef klínísk einkenni benda til skertrar nýrnastarfsemi, skal mæla kortisólgildi og hætta tímabundið notkun ketókónazóls eða minnka skammtinn og ef þarf skal hefja uppbótarmeðferð með barksterum. Eftir það má byrja að nota ketókónazól á ný í minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Meðferðaráætlun til að blokka og bæta upp

Kenna skal sjúklingum, sem fá meðferðaráætlun til að blokka og bæta upp, að aðlaga skammta barkstera í uppbótarmeðferðinni þegar þeir eru undir álagi (sjá kafla 4.2). Auk þess ættu þeir að fá neyðarkort og fá bráðapakkingu með barksterum.

Eftirlit með QTc bili

Ráðlagt er að hafa eftirlit með áhrifum á QTc bilið. Taka skal hjartalínurit:

- Áður en notkun ketókónazóls hefst
- Innan viku frá upphafi meðferðar
- Samkvæmt klínískum ráðleggingum eftir það.

Ef notað er lyf samtímis sem vitað er að lengi QTc bilið (sjá kafla 4.5), er mælt með eftirliti með hjartalínuriti.

Getnaðarvarnir

Konur verða að gefa upp nákvæmar upplýsingar um getnaðarvarnir. Konur á barneignaraldir verða að að minnsta kosti að nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

Minnskað magasýra

Frásög skerðist þegar magasýra minnkar. Ekki má nota sýrubindandi lyf (t.d. álhýdroxíð) í minnst 2 klst. eftir inntöku ketókónazóls. Hjá sjúklingum með sykurþurrð, eins og sumir alnæmissjúklingar og sjúklingar sem fá lyf sem bæla seytingu magasýru (t.d. H₂ hemjandi lyf, prótónpumpuhamla), er ráðlagt að gefa ketókónazól með súrum drykk eins og kóladrykk, appelsínusafa.

Ef sýruseytingarhemlum er bætt við eða fjarlægðir úr samtímis lyfjagjöf er þörf á aðlögun ketókónazól skammts í samræmi við styrk kortisóls.

Möguleg milliverkun lyfja

Ketókónazól hefur mikla möguleika á klínískt mikilvægum milliverkunum.

Ketókónazól umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Samtímis gjöf með öflugum ensímörva CYP3A4 getur dregið úr líffræðilegu aðgengi ketókónazóls. Endurskoða skal samtímis lyfjagjöf í upphafi meðferðar með ketókónazóli þar sem þekkt er að ketókónazól er öflugur CYP3A4 hemill. Skoða þarf samantekt á eiginleikum lyfs vegna samtímis notkunar lyfja um ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með öflugum CYP3A4 hemlum.

Ketókónazól er öflugur hemill á CYP3A4: hömlun CYP3A4 af völdum ketókónazóls getur aukið útsetningu sjúklings fyrir nokkrum lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensímkerfis (sjá kafla 4.5).

Ketókónazól er einnig öflugur hemill á P-gp: hömlun P-gp fyrir tilstilli ketókónazóls getur aukið útsetningu sjúklings fyrir lyfjum sem eru hvarfefni P-gp (sjá kafla 4.5).

Vera kann að ekki megi nota eða að ekki sé ráðlegt að nota efni sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 og/eða P-gp hvarefna sem vitað er að lengja QT bilið, allt eftir því hver sjáanleg eða væntanleg áhrif þeirra með ketókónazóli eru (þ.e. sem valda hækkuðum plasmastyrk, AUC, C_{max} lyfjanna) og þekktri meðferðarbreidd lyfjanna. Sumar samsetningar geta leitt til aukinnar hættu á sleglahraðslætti, þ.m.t. tilvik um torsade de pointes, mögulega lífshættuleg hjartaóregla (sjá töflu 1 Milliverkanir og ráðleggingar um samtímis lyfjagjöf, kafla 4.5).

Notkun með lyfjum með eiturverkun í lifur

Ekki er mælt með samtímis notkun ketókónazóls með öðrum lyfjum sem vitað er að geti haft eiturverkun í lifur (t.d. parasetamól) þar sem samsetningin getur valdið aukinni hættu á lifrarskemmdum.

Notkun með pasireótíði

Ekki er mælt með samtímis notkun ketókónazóls með pasireótíði þar sem samsetningin getur valdið QT lengingu hjá sjúklingum með þekktar hjartsláttartruflanir (sjá kafla 4.5).

Samhliða bólgu-/sjálfsofnæmissjúkdómar

Versnun eða þróun bólgu-/sjálfsofnæmissjúkdóma hefur verið lýst eftir rénun Cushing heilkennis, m.a. eftir meðferð með ketókónazóli. Fylgjast skal með sjúklingum með Cushing heilkenni og samhliða bólgu-/sjálfsofnæmissjúkdóma sem fá ketókónazól þegar kortisólgildi eru orðin eðlileg.

Áfengi

Ráða skal sjúklingum frá neyslu áfengis meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.5).

Viðvörðun vegna hjálparefna

Lyfið inniheldur laktósa.

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis lyfjameðferð sem eru ekki ráðlögð meðan á meðferð með ketókónazóli stendur og getur valdið mögulega lífshættulegum aukaverkunum:

- HMG-CoA redúktasa hemlar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatín, atorvastatín og lovastatín) vegna aukinnar hættu á eiturverkun á beinagrindarvöðva, þ.m.t. rákvöðvalýsu;
- eplerenón vegna aukinnar hætti á blóðkalíumhækkun og lágþrýstingi;
- lyf hvers plasmabéttni getur aukist og sem geta lengt QT bilið: metadón, disópýramíð, kínidín, dronedarón, pimózíð, sertindól, saquinavír (saquinavír/ritónavír 1.000/100 mg tvisvar á dag), ranolazín, mizólastín, halófantrín;
- dabigatran vegna aukinnar blæðingarhættu;
- tríazólam, midazólam til inntöku og alprazólam vegna mögulega lengdrar eða aukinnar deyfingar og öndunarbælingar;
- korndrjóra alkaloíðar (t.d. tvíhýdróergotamín, ergometrín (ergonóvín), ergotamín og metýlrgometrín (metýlrgonóvín) vegna aukinnar hættu á korndrjólacitrun og öðrum alvarlegum æðakrampa aukaverkunum;
- lurasidón;
- quetiapín vegna aukinnar hættu á eiturverkun;
- telitrómýsín og klaritrómýsín hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna aukinnar hættu á eiturverkun á lifur og lengingu QT bils;
- felódipín, nisoldipín vegna aukinnar hættu á bjúgmyndun og blóðríkishjartabilun;
- kolkísín hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna aukinnar hættu á aukaverkunum;
- irinotekan vegna breytingar í umbrotum þessa lyfs;
- everólímús, sirólímús (einnig þekkt sem rapamýsín) vegna aukinnar plasmabéttni þessara lyfja;
- vardenafil hjá körlum eldri en 75 ára vegna aukinnar hættu á aukaverkunum;
- paritaprevír/ombitasvír (ritónavír) vegna aukinnar hættu á aukaverkunum;
- fesóteródín og sólifenasín hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi;
- tolvaptan notað við tilteknum sjúkdómi sem nefnist heilkenni óviðeigandi losunar þvagskerðihormóns („syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion“).

Listinn hér fyrir ofan er ekki tæmandi listi yfir efnasambönd sem gera haft milliverkun við ketókónazól og valdið mögulega lífshættulegum viðbrögðum.

Lyf sem hafa áhrif á frásog ketókónazóls

Lyf sem hafa áhrif á magasýrur skerða frásog ketoconazole (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á umbrot ketoconazole

Ketókónazól umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cytókróms CYP3A4.

Ensímörvandi lyf eins og rifampisín, rifabútín, karbamazepín, isóníasíð, nevirapín, mítótan og fenýtoín geta dregið umtalsvert úr líffræðilegu aðgengi ketókónazóls. Ekki er mælt með notkun ketókónazólsmeð öflugum ensímörvum.

Öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. veirulyf eins og rítónavír, rítónavír-örvað darúnavír og rítónavír-örvað fosamprenavír) kunna að draga úr líffræðilegu aðgengi ketókónazóls, nota skal þessi lyf með varúð þegar þau eru gefin samtímis ketókónazól og fylgjast skal náið með merkjum og einkennum um skerta nýrnastarfsemi hjá sjúklingum. Aðlaga skal skammta ketókónazóls í samræmi við það.

Áhrif ketókónazóls á umbrot annarra lyfja

- Ketókónazól er öflugur CYP3A4 hemill og gefur hamlað umbrotum lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms. Það getur leitt til aukningar og/eða lengingar áhrifa þeirra, þar með talið aukaverkana.
- Gögn úr rannsóknum *in vitro* benda til þess að ketókónazól hamli CYP1A2 en hamli ekki marktækt CYP 2A6 og 2E1. Við klínískt marktækan styrk er ekki hægt að útiloka að ketókónazól hamli CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 og 2D6.
- Ketókónazól getur hamlað flutningi lyfja fyrir tilstilli P-gp, en það getur leitt til aukins styrks þessara lyfja í plasma.
- Ketoconazole hamlar próteini sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) í rannsóknum *in vitro*. Gögn um hömlun benda til þess að ekki sé hægt að útiloka hættuna á milliverkun við hvarfefni BCRP almennt við mjög stóra skammta af ketókónazóli. Hins vegar kann ketókónazól að hamla BCRP í þörmum við klínískt marktækan styrk. Að teknu tilliti til hraðs frásogs ketókónazóls, skal bíða með inntöku BCRP hvarfefna í 2 klst. eftir inntöku ketókónazóls.

Tafla 1 Milliverkanir og ráðleggingar um samtímis lyfjagjöf.

Milliverkanir milli ketókónazóls og annarra lyfja eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan (aukning er sýnd með „↑“, minnkun með „↓“, og óbreytt með „↔“). Umfang milliverkana sem nefndar eru hér fyrir neðan eru ekki algild og geta verið háð skammti ketókónazóls sem gefinn er, þ.e. margar tilkynningar koma eftir gjöf 200 mg af ketókónazóli og búast má við meiri milliverkun við hærri skammta og/eða skammtagjöf með styttra millibili. Eftirfarandi listi er ekki tæmandi listi yfir milliverkanir ketókónazóls og annarra lyfja.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áætluð áhrif á lyfjamagn	Ráðleggingar fyrir samtímis lyfjagjöf
Ópíóíð verkjalyf		
Metadón	Möguleg ↑ þétni metadóns í plasma	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum, m.a. QT lengingu og torsade de pointes eða öndunarbæling eða bæling miðtaugakerfis (sjá kafla 4.3).
Búprenorfin í æð og til notkunar undir tungu	Búprenorfin AUC: ↑ 1,5-falt C _{max} : ↑ 1,7-falt	Náið eftirlit. Aðlaga skal búprenorfin skammt.
Alfentaníl, fentanýl	Möguleg ↑ þétni alfentaníls og fentanýls í plasma	Mælt er með nánú eftirliti með aukaverkunum (öndunarbæling, róandi áhrif). Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt alfentaníls og fentanýls.
Oxýkodón	↑ þétni oxýkodóns í plasma hefur komið fram	Náið eftirlit. Aðlaga má oxýkodón skammt.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áætluð áhrif á lyfjamagn	Ráðleggingar fyrir samtímis lyfjagjöf
Hjartsláttarstillandi lyf		
Disópýramíð Kínidín	Möguleg ↑ þéttni disópýramíðs og kínidíns í plasma	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum, m.a. QT lengingu (sjá kafla 4.3).
Dronedarón	Endurteknir daglegir 200 mg skammtar af ketókónazóli ollu 17-falt hærri útsetningu fyrir dronedaróni	
Digoxín	Möguleg ↑ þéttni digoxíns í plasma	Mælt er með nánu eftirliti með magni digoxíns.
Blóðþynningarlyf og blóðflagnahemjandi lyf		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6-falt C _{max} : ↑ 2,5-falt	Má ekki nota vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá kafla 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6-falt C _{max} : ↑ 1,7-falt	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar blæðingarhættu.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 1,6-falt	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar blæðingarhættu.
Cilostazól	Cilostazól: AUC: ↑ 2,2 falt Heildar lyfjafræðileg virkni cilostazóls eykst um 35% þegar það er gefið samtímis ketókónazóli.	Náið eftirlit. Mælt með 50 mg skammti af cilostazóli tvisvar á dag með Ketoconazole Esteve.
Warfarín og önnur kúmarínlik lyf	Möguleg ↑ þéttni warfaríns í plasma	Náið eftirlit Mælt er með að fylgst sé með INR (international normalised ratio).
Edoxaban	AUC: ↑ 1,8-falt C _{max} : ↑ 1,8-falt	Minnka þarf skammt edoxabans þegar það er notað samhliða, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir edoxaban.
Krampalyf		
Karbamazepín Fenýtoín	Möguleg ↑ þéttni karbamazepíns og fenýtoíns í plasma Gert er ráð fyrir mögulegri ↑ þéttni ketókónazóls í plasma. (örvun CYP3A ensíms)	Ekki mælt með notkun lyfsins. (Sjá einnig „Áhrif annarra lyfja á umbrot Ketoconazole HR“)
Sykursýkislyf		
Repagliníð	Repagliníð: AUC: ↑ 1,2-falt C _{max} : ↑ 1,2-falt	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun repagliníð skammta.
Saxagliptín	Saxagliptín: AUC: ↑ 2,5-falt C _{max} : ↑ 1,6-falt Tengist lækkun samsvarandi gilda virka umbrotsefnisins	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun saxagliptín skammta.
Tolbútamíð	Tolbútamíð: AUC: ↑ 1,7-falt	Náið eftirlit. Þörf getur verið að aðlögun tolbútamíð skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áætluð áhrif á lyfjamagn	Ráðleggingar fyrir samtímis lyfjagjöf
Lyf gegn sýkingum		
Rifabútín Rífampísín Isóníasíð	Möguleg ↑ þéttni rifabútíns í plasma Gert er ráð fyrir mögulegri ↓ þéttni ketókónazóls í plasma. (örvun CYP3A4 ensíms)	Ekki mælt með notkun lyfsins. (Sjá einnig „Áhrif annarra lyfja á umbrot Ketoconazole HR“).
Telitrómýsín Klaritrómýsín	Telitrómýsín: AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 1,5-falt Möguleg ↑ þéttni klaritrómýsins í plasma	Ekki mælt með notkun lyfsins. Má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi vegna hættu á lengingu QT bils og alvarlegum aukaverkunum í lifur (sjá kafla 4.3).
Isavukónazól	AUC: ↑ 5-falt C _{max} : ↑ 1,1 -falt	Ekki mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar hættu á aukaverkunum isavukónazóls, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir isavukónazól.
Praziquantel	↑ þéttni praziquantels í plasma hefur komið fram	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun praziquantel skammta.
Mígrenilyf		
Korndrjóra alkaloíðar s.s. tvíhýdróergotamín, ergometrín (ergonóvín), ergotamín, metýlergometrín (metýlergonóvín)	Möguleg ↑ þéttni korndrjóra alkaloíða í plasma	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á korndrjóraeitrun og öðrum alvarlegum æðakrampa aukaverkunum (sjá kafla 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9-falt C _{max} : ↑ 2,7-falt	Ekki mælt með notkun lyfsins.
Æxlishefjandi lyf		
Irinotecan	Irinotecan: AUC: ↑ 2,1-falt	Má ekki nota vegna breytingar á umbrotum þessa lyfs (sjá kafla 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib: Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5-falt C _{max} : ↑ 1,5-falt Lapatinib: AUC: ↑ 3,6-falt Nilotinib: AUC: ↑ 3,0-falt Erlotinib: AUC: ↑ 1,9-falt C _{max} : ↑ 1,7-falt Dasatinib ↑ þéttni dasatinibs í plasma hefur komið fram Dabrafenib AUC: ↑ 1,7-falt C _{max} : ↑ 1,3-falt Cabozantinib AUC: ↑ 1,4-falt C _{max} : ↔	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar útsetningar fyrir þessum lyfjum og QT lengingar.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24-falt C _{max} : ↑ 29-falt	Ekki er mælt með notkun lyfsins þar sem það kann að auka ibrutinib-tengda eituverkun.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áætluð áhrif á lyfjamagn	Ráðleggingar fyrir samtímis lyfjagjöf
Crizotinib	Crizotinib AUC: ↑ 3,2-falt C _{max} : ↑ 1,4-falt	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna hættu á lengingu QT bilsins og alvarlegum aukverkunum í lifur. Eftirlit með QT lengingu ef lyfið er notað samtímis.
Bortezomib Busúlfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4-falt Imatinib: AUC: ↑ 1,4-falt C _{max} : ↑ 1,3-falt ↑ þéttni docetaxel í plasma hefur komið fram Möguleg ↑ þéttni busúlfans í plasma Cabazitaxel AUC: ↑ 1,3-falt	Náið eftirlit. Þörf getur verið á skammtaöðlögum hvers lyfs.
Paclitaxel	Paclitaxel: Engar breytingar á plasmaþéttni komu fram með paclitaxelpykknunni. Engar rannsóknir hafa verið gerðar með albúmínbundnar nanóagnir.	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun paclitaxel þessara lyfja.
Vínkrístín, vínblastín (vínka alkalóíðar)	Möguleg ↑ þéttni vínka alkalóíða í plasma.	Náið eftirlit þar sem það getur valdið því að aukaverkanir komi fram fyrir og/eða að þær verði alvarlegri.
Geðlyf, kvíðalyf og svefnyf		
Tríazólám Alprazólám Midazólám til inntöku	AUC: ↑ hefur komið fram C _{max} : ↑ hefur komið fram	Má ekki nota vegna hættu á mögulega lengri eða meiri róandi verkun og öndunarþælingu (sjá kafla 4.3).
Lurasidón	Lurasidón: AUC: ↑ 9-falt C _{max} : ↑ 6-falt	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.3).
Pímósíð	Möguleg ↑ þéttni pímósíðs í plasma.	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum, m.a. QT lengingu (sjá kafla 4.3).
Sertindól	Möguleg ↑ þéttni sertindóls í plasma.	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á QT lengingu (sjá kafla 4.3).
Quetiapín	Quetiapín: AUC: ↑ 6,2-falt C _{max} : ↑ 3,4-falt	Má ekki nota þar sem það kann að auka eiturverkun tengd quetiapíni (sjá kafla 4.3).
Halóperidól	Möguleg ↑ þéttni halóperidóls í plasma.	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar hættu á QT lengingu og utanstrýteinkenna. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt halóperidóls.
Reboxetín	Reboxetín: AUC: ↑ 1,5-falt fyrir báðar handhverfur	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna þröngrar meðferðarbreiddar reboxetíns.
Midazólám í æð:	Midazólám: AUC: ↑ 1,6-falt	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun midazólám í æð þessara lyfja.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áætluð áhrif á lyfjamagn	Ráðleggingar fyrir samtímis lyfjagjöf
Búsiprón	Möguleg ↑ þéttni búsipróns í plasma.	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun búsipróns þessara lyfja.
Aripiprazól	Aripiprazól: AUC: ↑ 1,6-falt C _{max} : ↑ 1,4-falt	Náið eftirlit. Minnka skal skammta aripiprazóls um u.þ.b. helming miðað við ávísaðan skammt.
Risperidón	Möguleg ↑ AUC fyrir risperidón:	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun risperidón skammta.
<i>Veirulyf</i>		
Saquinavír (saquinavír/ritonavír 1.000/100 mg tvisvar á dag)	Saquinavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketókónazól AUC: ↑ 2,7-falt C _{max} : ↑ 1,5-falt (hömlun CYP3A4 ensíms fyrir tilstilli ritonavírs)	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á QT lengingu (sjá kafla 4.3).
Paritaprevír/ombitasvír (ritonavír)	Paritaprevír: AUC: ↑2,2-falt C _{max} : ↑1,7-falt Ombitasvír: AUC: ↑1,3-falt C _{max} : ↔ Ketoconazole: AUC: ↑2,1-falt C _{max} : ↑1,1-falt t _{1/2} : ↑ 4-falt	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.3).
Nevirapín	Ketókónazól: AUC: ↓ 0,28-falt C _{max} : ↓ 0,56-falt Nevirapín: styrkur í plasma: ↑ 1,15-1,28-falt samanborið við sögulegar prófanir (örvun CYP3A ensíms)	Ekki mælt með notkun lyfsins
Maravíroc	Maravíroc: AUC: ↑ 5-falt C _{max} : ↑ 3,4-falt	Náið eftirlit. Minnka skal maravíroc skammta í 150 mg tvisvar á dag.
Indinavír	Indinavír (600 mg þrisvar á dag): AUC: 0,8-falt C _{min} : ↑ 1,3-falt (miðað við indinavír 800 mg þrisvar á dag eitt sér)	Náið eftirlit. Íhuga skal að minnka indinavír skammta í 600 mg á 8 klst. fresti.
Ritonavír	Ketókónazól: AUC: ↑ 3,4-falt C _{max} : ↑ 1,6-falt (hömlun CYP3A ensíms)	Íhuga skal að minnka skammta ketókónazóls þegar það er gefið samhliða ritonavíri í skömmtum sem andretróveirulyf eða til að auka lyfjahlvörf. (Sjá einnig „Áhrif annarra lyfja á umbrot Ketoconazole Esteve“)
<i>Betablokkar</i>		
Nadolól	↑ þéttni nadolóls í plasma hefur komið fram	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun nadolól skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áætluð áhrif á lyfjamagn	Ráðleggingar fyrir samtímis lyfjagjöf
Kalsíumgangalokar		
Felódipín Nisoldipín	AUC: ↑ hefur komið fram C _{max} : ↑ hefur komið fram	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á þjúgmyndun og blóðríkishjartabilun (sjá kafla 4.3).
Önnur tvíhýdrópýrídín Verapamil	Möguleg ↑ þéttni þessara lyfja í plasma	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun díhýdrópýrídín og verapamíl skammta.
Hjarta- og æðasjúkdómalyf, önnur lyf		
Ranolazín	Ranolazín: AUC: ↑ 3,0- til 3,9-falt	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum, m.a. QT lengingu (sjá kafla 4.3).
Bósentan	Bósentan: AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 2-falt	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna mögulegrar eiturvekunar á lifur (sjá kafla 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8-falt	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun aliskiren skammta.
Þvagræsilyf		
Eplerenón	Eplerenón: AUC: ↑ 5,5-falt	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á blóðkalíumhækkun og lágþrýstingi (sjá kafla 4.3).
Meltingarlyf		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5-falt	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun aprepitant skammta.
Domperidón	Domperidón: AUC: ↑ 3,0 falt C _{max} : ↑ 3,0 falt	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar hættu á QT lengingu.
Naloxegól	<u>Naloxegól</u> <u>AUC ↑ 12,9 falt</u> <u>C_{max} ↑ 9,6 falt</u>	Ekki mælt með notkun lyfsins
Ónæmisbælandi lyf		
Everólímús Sirólímús (rapamýsín)	Everólímús: AUC: ↑ 15,3-falt C _{max} : ↑ 4,1-falt Sirólímús (rapamýsín): AUC: ↑ 10,9-falt C _{max} : ↑ 4,4-falt	Má ekki nota vegna mikillar aukinnar þéttni þessara lyfja (sjá kafla 4.3).
Temsirólímús Takrólímús Ciclosporín Budesóníð Ciclesóníð	Temsirólímús: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Virkt umbrotsefni ciclesóníðs: AUC: ↑ 3,5-falt Lyfjaleifar ↑ þéttni þessara lyfja í plasma hafa komið fram	Ekki er mælt með notkun lyfsins nema það sé nauðsynlegt. Þörf getur verið á nánú eftirlit og skammtaaðlögun þessara lyfja.
Dexametasón, flutikasón, metýlprednisólón	Möguleg ↑ þéttni þessara lyfja í plasma	Náið eftirlit. Þörf getur verið á skammtaaðlögun þessara lyfja.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áætluð áhrif á lyfjamagn	Ráðleggingar fyrir samtímis lyfjagjöf
Fitulækkandi lyf		
Lovastatín, simvastatín, atorvastatín*	Möguleg ↑ þéttni þessara lyfja í plasma	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á eiturverkun í beinagrindarvöðva, þ.m.t. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).
Öndunarlyf		
Salmeteról	Salmeteról AUC: ↑ 15-falt C _{max} : ↑ 1,4-falt	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar hættu á QT lengingu.
Þvagfæralyf		
Fesóteródín Tolteródín Solifenasín	Virkt umbrotsefni fesóteródíns AUC: ↑ 2,3-falt C _{max} : ↑ 2,0-falt Solifenasín: AUC: ↑ 3,0-falt ↑ þéttni tolteródíns í plasma hefur komið fram	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar hættu á QT lengingu. Ekki má nota fesóteródín og sólifenasín hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).
Fosfórtvíesterasa (PDE5) hemlar		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4-falt C _{max} : ↑ 1,2-falt Vardenafil: AUC: ↑ 10-falt C _{max} : ↑ 4-falt Möguleg ↑ þéttni sildenafils í plasma	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Ekki má nota vardenafil hjá körlum eldri en 75 ára (sjá kafla 4.3).
Önnur lyf		
Tolvaptan	↑ þéttni tolvaptans í plasma hefur komið fram	Má ekki nota vegna aukinnar þéttni í plasma (sjá kafla 4.3).
Mizólastín Halófantrín	Möguleg ↑ þéttni þessara lyfja í plasma	Má ekki nota vegna aukinnar hættu á alvarlegum hjarta- og æðasjúkdómum, m.a. QT lengingu (sjá kafla 4.3).
Kolkisín	↑ þéttni kolkisíns í plasma hefur komið fram	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna mögulegrar aukningar á hættu á eiturverkun tengd kolkisíni. Má ekki nota hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: ↑ 2 falt C _{max} : ↑ 2 falt	Náið eftirlit. Þörf getur verið á aðlögun cinacalcet þessara lyfja.
Ebastín	↑ þéttni ebastíns í plasma hefur komið fram	Ekki er mælt með notkun lyfsins vegna aukinnar hættu á QT lengingu.

* Rósuvastatín er ekki hvarfefni CYP 3A4. Ketókónazól olli engum breytingum á lyfjahvörfum rósuvastatíns, því er ólíklegt að samtímis gjöf ketókónazóls og rósuvastatíns auki hættuna á eiturverkun rósuvastatíns. Önnur statín sem ekki eru hvarfefni CYP3A4 (pravastatín og flúvastatín) má gefa samtímis ketókónazól.

Aðrar milliverkanir

Tilkynnt hefur verið um undantekningartilvik um dísulfam-lík viðbrögð þegar ketókónazól var gefið samtímis alkóhóli, sem einkennast af andlitsroða, útbrotum, bjúg í útlimum, ógleði og höfuðverk. Öll einkennin gengu alveg til baka eftir nokkrar klukkustundir.

Ekki er mælt með samtímis notkun ketókónazóls með pasireotíði þar sem samsetningin getur valdið lengingu QT hjá sjúklingum með þekktar hjartsláttartruflanir.

Ekkert bendir til milliverkunar ketókónazóls og annarra steramyndunarhamla (þ.e. metýrapón).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ketókónazóls á meðgöngu. Dýrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Forklínískar upplýsingar sýna að ketókónazól berist í fylgju og er vansköpunarvaldandi. Ekki má nota ketókónazól á meðgöngu og ekki á að nota það hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Þar sem ketókónazól berst í brjóstamjólk mega mæður sem fá meðferð ekki gefa brjóst meðan á meðferð með Ketoconazole Esteve stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Dýrannsóknir hafa sýnt fram á áhrif á æxlunarbreytur hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ketókónazól hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við mögulegu sundli og syfju (sjá kafla 4.8) og þeim skal ráðlagt að aka ekki eða stjórna vélum komi einhver þessara einkenna fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru skert nýrnastarfsemi, ógleði, uppköst, kviðverkur, niðurgangur, kláði, útbrot og hækkuð lifrarendím.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru eiturvekun á lifur, aðallega sem bráð eiturvekun á lifrarfrumum, en geta einnig valdið gallteppu eða blönduðum einkennum eiturvekunar. Fylgjast skal með stuttu millibili með ASAT, ALAT, gamma GT, bilirúbíni og alkalískum fosfatösum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla með samantekt aukaverkana

Öryggi ketókónazóls hefur verið metið á grundvelli útgefins efnis og notkunar ketókónazóls við meðferð sveppasýkinga.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir neðan í töflu 2 eru flokkaðar eftir líffærum. Tíðniflokkar eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð minnkandi alvarleika.

Tafla 2: Tilvik aukaverkana og merkt frávik á rannsóknarstofum sem tilkynnt eru í útgefnum gögnum hjá sjúklingum á fullorðins- og unglingsaldri

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi, m.a. ofnæmislost, bráðafnæmislik viðbrögð og bráðafnæmislik viðbrögð ásamt ofsabjúg
Innkirtlar	Algengar	Skert nýrnastarfsemi
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt	Alkóhólóþol, lystarstol, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Tíðni ekki þekkt	Svefnleysi, taugaveiklun
Taugakerfi	Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Höfuðverkur, sundl, svefndrungi Aukinn innankúpuþrýstingur (doppubjúgur, þanin hausamót), náladofi
Augu	Tíðni ekki þekkt	Ljósfælni
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Tíðni ekki þekkt	Blóðnasir
Meltingarferi	Algengar Tíðni ekki þekkt	Ógleði, kviðverkur, uppköst, niðurgangur Meltingartruflanir, vindgangur, litabreytingar á tungu, munnþurrkur, truflað bragðskyn
Lifur og gall	Mjög algengar Mjög sjaldgæfar	Óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófum Alvarleg eiturveikun í lifur, þ.m.t. gula, lifrabólga, lifrardrep, skorpulifur, lifrabilun, m.a. tilvik sem kalla á ígræðslu eða valda dauða.
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Klái, útbrot Ofsaklái, hármisur Ljósnaemi, regnbogaroðasótt, húðbólga, roði í húð, húðþurrkur
Stoðkerfi og stoðvefur	Tíðni ekki þekkt	Liðverkir, vöðvaverkir
Æxlunarferi og brjóst	Tíðni ekki þekkt	Óreglulegar tíðir, geldsæði, ristuflanir, brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomustað	Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Þróttleysi Sótthiti Bjúgur í útlimum, lasleiki, hitaköst
Rannsóknaniðurstöð ur	Mjög algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Hækkuð lifrarensím Fækkun blóðflagna Tímabundið minnkaður testósterónstyrkur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturveikun í lifur

Alvarleg eiturveikun í lifur af völdum meðferðar með ketókónazóli er mjög sjaldgæf (1/15.000). Bráður áverki í lifrabekjuvef hefur aðallega komið fram sem gallteppuáverki eða blönduð eiturveikun. Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik einkum þegar meðferð er haldið áfram þrátt fyrir hækkuð lifrarensím. Hækkuð lifrarensím ($\leq 5N$ og $> 5N$) komu fram hjá ~13,5 % og ~2,5% sjúklinga,

í þessari röð, einkum á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Styrkur lifrarensíma fór aftur í eðlilegt horf innan 2-12 vikna eftir að skammturinn var minnkaður eða notkun ketókónazóls var hætt. Eiturverkun í lifur virðist ekki vera skammtaháð. Taka skal tillit til allra þátta sem hugsanlega tengjast eiturverkun í lifur og til óeðlilegs styrks lifrarensíma sem fram koma fyrir upphaf ketókónazól meðferðar, áður en meðferð með ketókónazóli kemur til álita. Ekki skal gefa ketókónazól þegar lifrarensím eru tvisvar sinnum hærri en efri eðlileg mörk eða í tengslum við önnur lyf með eiturverkun í lifur. Fylgjast skal vikulega með lifrarensímum á fyrstu mánuðum meðferðar og mánaðarlega í 6 mánuði eftir það. Ef fram kemur hækkun lifrarensíma sem er innan við þrisvar efri eðlileg mörk, skal hafa nánara eftirlit með lifrarstarfsemi og dagskammturinn minnkaður um a.m.k. 200 mg. Ef lifrarensím hækka meira en þrisvar sinnum efri eðlileg mörk, skal tafarlaust hætta notkun ketókónazóls og ekki hefja meðferð á ný vegna alvarlegrar eiturverkunar á lifur.

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi getur komið fram hjá sjúklingum sem fá ketókónazól án uppbótarmeðferðar með barksterum (meðferð aðeins til að blokka) eða þegar uppbótarmeðferð með barksterum er ónóg (hjá sjúklingum sem fá meðferðaráætlun til að blokka og bæta upp). Fylgjast þarf með og upplýsa sjúklinga um merki og einkenni tengd kortisólskort (t.d. máttleysi, þreyta, lystarstol, ógleði, uppköst, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun, blóðnatríumlækkun eða blóðsykurslækkun). Skert nýrnastarfsemi kemur fram við reglulegt klínískt mat og eftirlit með kortisólgildum í plasma/sermi eða munnvatni. Ef fram kemur skert nýrnastarfsemi, skal hætta tímabundið meðferð með Ketoconazole Esteve eða minnka skammtinn og, ef nauðsyn krefur, bæta við uppbótarmeðferð með barksterum.

Börn

Tíðni eiturverkunar á lifur kann að vera hærri hjá unglingum en hjá fullorðnum. Samkvæmt útgefnum gögnum, úr hópi 24 barna sem fengu meðferð með ketókónazóli, fengu tvö alvarlega eiturverkun í lifur. 14 ára stúlka sem fékk meðferð við Cushing sjúkdómi með ketókónazóli 200 mg tvisvar á dag var eftir einn mánuð komin með gulu, sótthita, lystarstol, ógleði og uppköst. Hætt var gjöf ketókónazóls en henni hrakaði hratt og hún lést. Fram komu breytingar í lifrarprófi eftir 22 daga hjá 17 ára stúlku sem fékk meðferð með ketókónazóli 1.200 mg/dag vegna nýrnaæxlis með meinvörp í lifur. Þegar gjöf ketókónazóls var hætt, fóru gildi lifrarensíma aftur í eðlilegt horf innan 3 vikna (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert þekkt mótlyf er til gegn ketókónazóli. Hámarksskammtur sem notaður var við meðferð Cushing heilkennis er 1.600 mg/dag.

Við ofskömmtnun af gáleysi er veitt stuðningsmeðferð. Innan fyrstu klukkustundar frá inntöku má framkvæma magaskolun. Gefa má lyfjakol ef það er talið viðeigandi.

Ef fram koma merki sem benda til skertrar nýrnastarfsemi skal, auk almennra ráðstafana til að eyða lyfinu og draga úr frásogi, gefa strax 100 mg skammt af hýdrókortisóni auk innrennslis með saltalausn og glúkósa. Náði eftirlit er nauðsynlegt: fylgjast skal með blóðþrýstingi og vökva- og raflausnajafnvægi. í nokkra daga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfjahvörf

Flokkun eftir verkun: BARKSTERAR TIL ALTÆKRAR NOTKUNAR, And-barksterar, ATC-flokkur: H02CA03

Verkunarháttur

Ketókónazól er steramyndunarhemill. Ketókónazól er imidazól afleiða sem eru öflugur hemill kortísól myndunar vegna getu þess til að hamla mörg cýtókróm P450 ensím í nýrnaheittum. Ketókónazól hamlar fyrst og fremst virkni 17α -hýdroxýlása, en hamlar einnig 11 -hýdroxýltengingarskrefum og við stærri skammta hamlar það klofnunarensími kólesteról hliðarkeðju. Þar af leiðandi hamlar ketókónazól kortísól og aldósterónmyndun. Ketókónazól er einnig öflugur hemill andrógenmyndunar, það hamlar virkni C17-20 lýasa í nýrnaheittum og einnig í Leydig frumum. Fyrir utan hindrandi áhrif á nýrnaheittur getur ketókónazól einnig haft bein áhrif á æxlis innseytifrumur barksterakveikju hjá sjúklingum með Cushing sjúkdóm.

Klínísk verkun og öryggi

Öryggi og verkun ketókónazóls við meðferð Cushing heilkennis af hvaða orsökum sem er hefur verið lýst í mörgum útgefnum afturskyggnum rannsóknum, sjúkraskýrslu rannsóknum og skýrslum um sjúkratilfelli. Stjórn á kortísólstyrk í sermi/plasma eða þvagi var notuð til að meta virkni meðferðarinnar, ásamt mati á klínískum einkennum Cushing heilkennis. Rúmlega 800 sjúklingar hafa fengið meðferð með ketókónazóli í mislangan tíma og með mismunandi hætti. Um 200 sjúklingar fengu meðferð lengur en í 6 mánuði og sumir þeirra í nokkur ár.

Styrkur frís kortísóls í þvagi (UFC) var eðlilegur hjá um 50% sjúklinga sem fengu ketókónazól. Svörunarhlutfall var á milli 43 og 80% eftir rannsóknum og viðmiði fyrir skilgreiningu svörunar. Um 75% sjúklinga náðu minnkun um rúmlega 50% styrks UFC með ketókónazóli, samanborið við styrk fyrir meðferðina.

Samhliða meðferð

Ketókónazól hefur verið notað bæði í einlyfjameðferð og samhliða öðrum lyfjum, einkum með metýrapóni, hjá sjúklingum með alvarlegri sjúkdóm eða þeim sem svara ekki fullkomlega einu virku efni eða þeim sem þurfa skammtalækkun a.m.k. eins lyfjanna til að auka lyfjapol. Ketókónazól hefur ekki verið notað með öðrum meðferðum, þ.m.t. skurðaðgerð og geislameðferð heiladinguls. Almenn hefur ketókónazól reynst virkt lyf til að færa kortísólstyrk í eðlilegt horf fyrir allar orsakir Cushing heilkennis og, ef það þolist vel, má halda meðferð með ketókónazóli áfram í langan tíma.

Flóttafyrirbæri (escape phenomenon)

Hjá u.þ.b. 10 til 15% sjúklinga sem fengu meðferð með ketókónazóli kemur fram „flóttafyrirbæri“ sem eykur þörf á klínísku og lífefnafræðilegu eftirliti með þessum sjúklingum. Komi slíkt fyrirbæri fram getur þurft frekari skammtaaukningu til að viðhalda kortísólstyrk innan eðlilegra marka.

Notkun við Cushing sjúkdómi

Fyrir liggja gögn frá 535 sjúklingum með Cushing sjúkdóm sem fengu meðferð með ketókónazóli, ásamt 13 tilfellaskýrslum. Í afturskyggnum rannsókn sem fram fór á nokkrum frönskum stofnunum, var fylgst með 200 sjúklingum með Cushing sjúkdóm á árunum 1995 til 2012. Í síðustu heimsókn, höfðu 78 sjúklingar (49,3%) náð stjórn, 37 sjúklingar (23,4%) voru með stjórn að hluta með a.m.k. 50% lækkun á UFC (án þess að það færi í eðlilegt horf) og 43 sjúklingar (27,2%) voru með óbreyttan styrk UFC. Við síðustu eftirfylgni höfðu klínísk merki batnað hjá 74/134 sjúklingum (55,2%), lágrýstingur hjá 36/90 sjúklingum (40%), blóðkalíumskortur hjá 10/26 sjúklingum (38,4%) og sykursýki hjá 23/39 sjúklingum (59%).

Notkun við villuheilkenni nýrilbarkarkveikju (Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) syndrome)

Skoðuð voru gögn frá 91 sjúklingi með villuheilkenni nýrilbarkarkveikju sem fengu meðferð með ketókónazóli, auk 18 tilfellaskýrslna. Í kanadískri rannsókn sýndu 10 meðal þeirra 12 sjúklinga sem hægt var að meta (af 15) lækkun styrks frís kortísóls en aðeins fimm voru með fullkomna hjöðnun við 400 til 1200 mg/dag skammta af ketókónazóli. Fram kom klínískur bati blóðkalíumskorts, efnaskiptablóðlýtingar, sykursýki og lágrýstings jafnvel án fullkominnar hormónasvörunar.

Notkun við ACTH-óháðum Cushing sjúkdómi

Fyrir liggja útgefin gögn frá 17 sjúklingum með nýrnahettuæxli og frá 2 sjúklingum með hnökrastækkun á nýrnahettuberki (NAH) sem veitt var meðferð með ketókónazóli ásamt 17 tilfellaskýrslum vegna sjúklinga með góðkynja eða illkynja æxli eða NAH og 2 tilfelli um börn með McCune Albright heilkenni. Fram kom að klínísk einkenni bötnuðu hjá flestum sjúklingum eftir að meðferðin hófst. Hins vegar var bati offramleiðslu kortisóls takmarkaður í sumum tilvikum hjá sjúklingum með þekjuvefskrabbamein í nýrnahettuberki.

Börn

Fyrir liggja útgefin gögn um 24 börn með innrænt Cushing heilkenni sem fengu meðferð með ketókónazóli, en 16 þeirra voru eldri en 12 ára og 8 voru yngri en 12 ára. Meðferð barna með ketókónazóli færði styrk frís kortisóls í eðlilegt horf og gaf klínískan bata, meðal annars endurheimt vaxtarhraða og kynkirtlastarfsemi, eðlilegur blóðþrýstingur, einkenni Cushing heilkennis og þyngdartaps í flestum tilvikum. Skammtar fyrir unglinga eldri en 12 ára voru svipaðir skömmtum hjá fullorðnum sjúklingum með innrænt Cushing heilkenni.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Ketókónazól er vægt tvíbasa virkt efni og þarf því síru fyrir uppleysingu og frásög. U.þ.b. 3,5 µg/ml meðal hámarksplasmaþéttni næst innan 1 til 2 klst. eftir inntöku staks 200 mg skammts með máltíð. C_{max} og AUC hækka meira en í réttu hlutfalli við skammtastærð. Við stöðugt ástand var skýrt frá 1,7 µg/ml til 15,6 µg/ml hámarksplasmaþéttni fyrir 200 mg til 1.200 mg heildarskammta á dag.

Dreifing

Plasmapróteinbinding *in vitro* er um 99% aðallega við albúmín hlutann. Ketókónazól dreifist víða í vefjum, hins vegar nær aðeins óverulegur hluti ketókónazóls til heila- og mænuvökva.

Umbrot

Ketókónazól umbrotnar að miklu leyti í mikinn fjölda óvirkra umbrotsefna. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að CYP3A4 er aðalensímið í umbrotum ketókónazóls.

Helstu umbrotsleiðirnar eru oxun og niðurbrot imidazól- og píperazínhringanna, oxandi O-afalkýlun og arómatísk hýdroxýltenging.

Ketókónazól er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill. Ekki hefur verið sýnt fram á að ketókónazól örvi eigin umbrot.

Brotthvarf

Brotthvarf í plasma er í tveimur fösam með 2 klst. helmingunartíma fyrstu 10 klst. og 8 klst. eftir það. Helmingunartími ketókónazóls hækkar með skammtastærð og meðferðarlengd. Við skammta sem eru > 400 mg/dag, hefur verið tilkynnt um 3 til 10 klst. helmingunartíma. Um 13% af skammtinum skilst út með þvagi, þar af eru 2 til 4% óbreytt lyfið. Brotthvarf fer aðallega fram með galli í meltingarvegin.

Sérstakir hópar

Börn

Byggt á takmörkuðum upplýsingum, eru lyfjahvarfafræðilegar breytur (AUC, C_{max} og helmingunartími) ketókónazóls við skammta með 5 til 10 mg/kg/dag, sem samsvarar u.þ.b. til daglegra skammta með 200-800 mg, svipaðar hjá börnum og hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf ketókónazóls voru ekki marktækt frábrugðnar hjá sjúklingum með nýrnabilun samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Aldraðir

Ekkert formlegt mat hefur farið fram á áhrif aldurs á lyfjahvörf ketókónazóls. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar sem benda til þess að þörf sé á sérstakri skammtaaðlögun hjá þessum hópi sjúklinga.

Upplýsingar *in vitro* benda til þess að ketókónazól sé öflugur OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 og OCT2 hemill og í minna mæli OAT1 og BSEP hemill. Ekki er hægt að útiloka hömlun þessara mismunandi ferja við klíniska þéttni ketókónazóls.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Upplýsingar um eiturverkanir ketókónazóls eru fengnar úr langtímarannsóknum hjá rottum og hundum.

Tilkynnt hefur verið um brothættu beina og fótleggsbrot hjá rottum en ekki öðrum dýrategundum.

Í samræmi við lyfjafræðilega virkni ketókónazóls, komu fram áhrif á nýrnaheittur og kynkirtla hjá rottum og hundum.

Tilkynnt var um hækkuð lifrarendím og vefjafræðilegar breytingar í lifur sem fólust í skammtaháðri uppsöfnun fitufúskíns í lifrarfrumum hjá rottum og hundum eftir endurtekna lyfjagjöf með ketókónazóli.

Raflífeðlisfræðirannsóknir hafa sýnt að ketókónazól hamlar hraðvirkjandi þátt áhrifa lyfja á kalíumgöng í hjarta, lengir mögulega tímalengd virkni og getur lengt QT bilið. Hins vegar komu ekki fram neinar breytingar á hjartalínuriti hjá hundum við skammta allt að 40 mg/kg sem gefnir voru í 12 mánuði.

Ketókónazól hafði enga eiturverkun á erfðaeefni *in vitro* og *in vivo*. Hins vegar var eiturverkun á erfðaeefni ekki ákvörðuð með viðeigandi hætti við fyrirhugaða skammtaáætlanir við meðferð innræns Cushing heilkennis. Ketókónazól er ekki krabbameinsvaldandi.

Í rannsóknum á æxlun olli ketókónazól skertri frjósemi hjá karldýrum og kvendýrum. Skammtar með 25 mg/kg og hærri hjá karlrottum og hundum ollu frávikum á sæði og minni frjósemi hjá rottum. Ketókónazól í skömmtum allt að 40 mg/kg hafði engin áhrif á frjósemi kvendýra hjá rottum en skammtar með 75 mg/kg og hærri drógu úr þungunar- og bólfestutíðni. Skammtar með 80 og 160 mg/kg hindruðu egglos hjá óþroskuðum rottum. Ketókónazól í skömmtum 40 mg/kg/dag og hærri orsaka merki um eiturverkun á fósturvísu og vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum. Vansköpunaráhrif sem fram komu voru aðallega frávik í beinagrind, m.a. klofinn gómur, stutt fingrun, vanfingrun og samfingrun. Meðferð rottunga í 30 daga frá 21 dags aldri seinkaði kynþroska þeirra. Ekki er hægt að útiloka áhrif á æxlun manna.

Rannsóknir á þunguðum rottum og á naggrísu með ³H-ketókónazóli benda til þess að ketókónazól berist í fylgju.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maíssterkja
Laktósaeinhýdrat
Póvidon
Örkristallaður sellulósi
Kísilkvoðulausn
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynna með 10 töflum

Pakkningastærðir sem innihalda 60 töflur (6 þynnur með 10 töflum hver).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/965/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2014

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31 júlí 2019

10. TEXTI ENDURSKOÐAÐUR

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfsins án inngripa eftir markaðssetningu (PASS): Áhorfsskráning í mörgum löndum til að safna upplýsingum um sjúklinga með Cushing heilkenni sem eru útsettir fyrir Ketoconazole Esteve (helst með því að nota Evrópuskrá um Cushing heilkenni sem fyrir liggur (ERCUSYN), þar sem það er mögulegt) til að meta notkunarmynstur lyfsins og skrá öryggi (þ.e. eiturverkun á lifur, QT lengingu) og virkni ketókónazóls.	Árleg skil

III. VIÐAUKI
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ketoconazole Esteve 200 mg töflur
ketókónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg af ketókónazóli.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/965/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ketoconazole Esteve

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Ketoconazole Esteve 200 mg töflur
ketókónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ketoconazole Esteve 200 mg töflur ketókónazól

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ketoconazole Esteve og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ketoconazole Esteve
3. Hvernig nota á Ketoconazole Esteve
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ketoconazole Esteve
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ketoconazole Esteve og við hverju það er notað

Ketoconazole Esteve er lyf sem inniheldur virka efnið ketókónazól með virkni and-barkstera. Það er notað við meðferð innræns Cushing heilkennis (þegar líkaminn framleiðir of mikið kortisól) hjá fullorðnum og unglingum eldri en 12 ára.

Cushing heilkenni stafar af offramleiðslu hormóns sem nefnist kortisól sem framleitt er í nýrnahettum. Ketoconazole Esteve getur hamlað starfsemi ensíma sem sjá um myndun kortisóls og getur þar af leiðandi dregið úr offramleiðslu kortisóls í líkamanum og þar með úr einkennum Cushing heilkennis.

2. Áður en byrjað er að nota Ketoconazole Esteve

Ekki má nota Ketoconazole Esteve

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ketókónazóli og/eða sveppalyfjum sem innihalda imidasól, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með lifrarkvilla
- ef þú ert barnshafandi
- ef þú ert með barn á brjósti
- ef þú ert með sögu um óreglulegan hjartslátt
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum:
 - lyf til að lækka kólesteról í blóði: simvastatín, atorvastatín, lovastatín
 - hjartalyf: epleronón, dronedarón, dísópyramíð, felódipín, nisoldipín, ranolazín
 - lyf notuð við meðferð malaríu: kínidín, halófantrín
 - lyf notuð við alvarlegum geðröskunum og alvarlegu þunglyndi: pímosíð, sertindól, lurasidón, quetiapín

- ofnæmislyf: mizólastín
- dabigatran – lyf notað til að koma í veg fyrir myndun blóðsega
- svefnlyf og kvíðastillandi lyf: tríazólam, midazólam, alprazólam (til inntöku)
- mígrenilyf: tvíhýdróergotamín, ergometrín (ergonóvín), ergotamín og metýlergometrín (metýlergonóvín)
- krabbameinslyf: irinotekan, everólímus
- sirólímus: notað til að koma í veg fyrir höfnun nýrnaígræðslu
- tolvaptan notað við tilteknum sjúkdómi sem nefnist heilkenni óviðeigandi losunar þvagskerðihormóns („syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion“)
- vardenafil hjá körlum eldri en 75 ára – lyf við rístruflunum hjá fullorðnum körlum
- HIV lyf: saquinavír/ritonavír, saquinavír
- lyf notuð við meðferð langvinnrar lifrabólgu C (smitandi sjúkdómur sem hefur áhrif á lifrina, af völdum lifrabólgu C veirunnar): paritaprevír/ombitasvír (ritonavír)
- metadón: lyf við meðferð lyfjafíknar
- Hjá sjúklingum með nýrnabilun:
 - kolkisín: lyf við þvagsýrugigt
 - fesósteródín og solifenasín; lyf við meðferð einkenna um ofvirka þvagblöðru
 - telitrómýsín og klaritrómýsín: lyf við meðferð sýkinga

Ekki nota Ketoconazole Esteve ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Ketoconazole Esteve.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Ketoconazole Esteve er notað.

Lifrarsjúkdómur

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með sögu um lifrarsjúkdóm. Þú ættir að vita að fylgst verður reglulega með niðurstöðum þínum úr prófunum á lifrarsímum áður en meðferðin hefst, einu sinni í viku fyrsta mánuðinn eftir upphaf meðferðar með Ketoconazole Esteve og síðan mánaðarlega í 6 mánuði vegna hættu á alvarlegri eitruverkun á lifur. Niðurstöðurnar verða síðan athugaðar aftur ef lækinn hækkar daglegan skammt af ketókónazóli. **Þú skalt hætta meðferðinni tafarlaust og hafa samband við lækinn ef þér líður illa eða fram koma einkenni eins og lystarleysi, ógleði, uppköst, þreyta, gula, kvíðverkir eða dökkt þvag.**

Sérstakar skammtaáætlanir

Við samhliða notkun uppbótarmeðferðar með barksterum ásamt Ketoconazole Esteve meðferð, ætti lækinn að upplýsa þig um hvernig aðlaga eigi skammta barkstera uppbótarmeðferðarinnar ef þú ert undir álagi eða ferð í aðgerð eða ert með sýkingu. Auk þess ættir þú að fá neyðarkort og fá bráðapakkningu með barksterum.

Nýrnastarfsemi

Fylgst verður reglulega með starfsemi nýrnanna þar sem það er hluti af hefðbundinni eftirfylgni við meðferð Cushing heilkennis og þar sem fram getur komið skert nýrnastarfsemi meðan á meðferðinni stendur. Þú ættir að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einkenni eins og máttleysi, þreytu, lystarleysi, ógleði, uppköst eða lágan blóðþrýsting.

Hjartasjúkdómar

Ketoconazole Esteve getur breytt hjartslætti – það getur verið alvarlegt. **Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við hjartsláttarónot eða óreglulega hjartslátt meðan á meðferð stendur.**

Samhliða bólgu-/sjálfsöfnæmissjúkdómar

Láttu lækinn vita ef þú ert með sjálfsöfnæmissjúkdóm, þá verður haft náið eftirlit með þér.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum yngri en 12 ára vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um þessa sjúklinga.

Notkun annarra lyfja samhliða Ketoconazole Esteve

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kunna að verða notuð. **Sum lyf má ekki nota með Ketoconazole Esteve (sjá kafla 2).** Fáðu nánari upplýsingar hjá lækni eða lyfjafræðingi ef þú notar Ketoconazole Esteve með öðrum lyfjum.

Lyf með milliverkun við Ketoconazole Esteve eru meðal annars:

- pasireotíð, annað lyf til meðferðar við Cushing heilkenni vegna þess að það getur leitt til alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma
- lyf til inntöku sem koma í veg fyrir myndun blóðsega: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol, warfarín og önnur coumarín-lík
- lyf við HIV svo sem maravíroc, indínavír, nevirapín, ritonavír
- lyf notuð við krabbameini eins og vínka alkalóíðar, busúlfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paclitaxel, vínkristín, vínblastín, cabozantinib, dabrafenib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- lyf notuð við sykingum: rifabútín, telitrómýsín, rifampisín, ísóníasíð, klaritrómýsín, isavukónazól
- lyf við sykursýki: repagliníð, saxagliptín, tolbutamíð
- lyf notuð við geðröskunum: búsiþrón, aripipazól, halóperidól, reboxetín, risperidón
- hjartalýf – verapamíl, digoxín, nadólól, aliskiren
- krampalyf; karbamazepín, fenýtóín
- barksterar – s.s. búdesóníð, flutikasón, dexametasón, metýlprednisólón, ciclesóníð
- sterk verkjalyf – s.s. alfentanýl, fentanýl, búprenorfín (í æð og undir tungu), oxýkodón
- lyf við ógleði og uppköstum: domperidón, aprepitant
- naloxegól (lyf notað við meðferð hægðatregðu, sérstaklega af völdum sterkra verkjalyfja)
- solifenasín, fesóseteródín hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi
- önnur lyf: sildenafil, tolteródín, mítítan, praziquantel, eletriptan, salmeteról, bósentan, midazolam (í æð), tadalafil, vardenafil, temsírólímus, cinalcacet, takrólímus, ebastín, ciclosporín, kolkisín

Þú skalt ekki nota sýrubindandi lyf (s.s. álhýdroxíð) eða önnur lyf við of háum magasýrum í minnst 2 klst. eftir inntöku Ketoconazole Esteve sjá Varnaðarorð og varúðarreglur.

Ketoconazole Esteve og áfengi

Ekki máneyta áfengi meðan á meðferð með ketókónazóli stendur.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má vera með barn á brjósti ef þú notar Ketoconazole Esteve.

Akstur og notkun véla

Tilkynnt hefur verið um sundl eða svefnhöfga meðan á meðferð með Ketoconazole Esteve stendur. Þú skalt ekki aka eða stjórna vélum ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Ketoconazole Esteve inniheldur laktósa

Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með sykurlími skal hafa samband við lækinn áður en þetta lyf er notað.

3. Hvernig nota á Ketoconazole Esteve

Upphaf meðferðar og eftirfylgni með henni verður að vera undir eftirliti sérfræðings í innkirtlafræði.

Takið Ketoconazole Esteve alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig taka á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Læknirinn tekur blóðprufu áður en meðferðin hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur til að finna möguleg frávík og til að mæla styrk kortisóls. Skammturinn verður lagaður að ástandi þínu með það að markmiði að ná aftur eðlilegum styrk kortisóls.

Yfirleitt er mælt með 600 mg upphafsskammti á dag til inntöku (3 töflur á dag dreift á 3 mismunandi tíma). Daglegur skammtur með 400 mg/dag (2 töflur) til hámarksskammtur með 1.200 mg/dag (6 töflur) til inntöku í 2 til 3 skömmtum getur verið nauðsynlegur til að endurheimta eðlileg kortisólgildi.

Ef notaður er stærri skammtur af Ketoconazole Esteve en mælt er fyrir um

Hafir þú tekið stærri skammt af Ketoconazole Esteve en mælt er fyrir um skaltu hafa tafarlaust sambandi við lækinn.

Ef gleymist að nota Ketoconazole Esteve

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Síðan skaltu halda áfram samkvæmt þeirri áætlun sem þér var ávísað. Ekki breyta sjálf/ur skammtinum sem þér var ávísað.

Ef hætt er að nota Ketoconazole Esteve

Ef hætt er meðferð með Ketoconazole Esteve getur styrkur kortisóls hækkað aftur og einkennin komið aftur. Því má ekki hætta notkun Ketoconazole Esteve nema að læknirinn hafi mælt svo fyrir.

Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Lifrarkvillar geta komið fram í sjaldgæfum tilvikum (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

Hættu að nota Ketoconazole Esteve og leitaðu tafarlaust til læknis ef fram kemur eitthvert af eftirfarandi:

- langvarandi mikill höfuðverkur eða óskýr sjón
- alvarlegt lystarleysi (lystarstol)
- þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- óvenjuleg þreyta eða hiti
- kviðverkur
- máttleysi í vöðvum
- gulnun í húð eða hvítu í augum
- óeðlilega dökkt þvag eða fölar hægðir

Skert nýrnastarfsemi er algeng og getur verið alvarleg aukaverkun. Ketoconazole Esteve gætur lækkað tímabundið magn hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum (kortisól) niður fyrir eðlileg mörk, en læknirinn mun leiðrétta það með því að nota viðeigandi hormónalyf eða með því að aðlaga Ketoconazole Esteve skammtinn. Þú ættir að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einkenni eins og máttleysi, þreytu, lystarleysi, ógleði, uppköst eða lágan blóðþrýsting.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum) :

- Hækkuð lifrarendím í blóði

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) :

- Ógleði
- Kviðverkur

- Uppköst
- Niðurgangur
- Viðbrögð í húð (kláði, útbrot)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) :

- Ofnæmisviðbrögð sem geta, í sjaldgæfum tilvikum, verið alvarleg
- Breytingar á rannsóknaniðurstöðum
- Fækkun blóðflagna
- Höfuðverkur
- Sundl
- Syfja
- Viðbrögð í húð (ofsakláði)
- Hármisssir
- Þreyta

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) :

- Sótthiti

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) :

- Svefnleysi
- Taugaveiklun
- Alkóhólóþol
- Lystarleysi eða aukin matarlyst
- Höfuðverkur
- Tilfinning um stingi eða náladofa
- Ljósfélmi
- Blóðnasir
- Meltingartruflanir
- Vindgangur
- Litabreyting á tungu
- Munnþurrkur
- Brenglað bragðskyn
- Roði í húð, þukkur, kláði
- Ljósnaemi (aukin viðbrögð við sólarljósi, roði, útbrot með kláða)
- Vöðvaverkir
- Liðverkir
- Óreglulegar tíðir
- Geldsæði
- Rístruflanir
- Brjóstastækkun hjá körlum
- Bjúgur í útlimum
- Lasleiki
- Hitaroði
- Tímabundin lækkun testósteróns, karlhormóns sem líkaminn framleiðir, aðallega í eistum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ketoconazole Esteve

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök geymsluskilyrði eru fyrir þetta lyf.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ketoconazole Esteve inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ketókónazól. Hver tafla inniheldur 200 millígrömm ketoconazole.
- Önnur innihaldsefni eru maísssterkja, laktósaeinhýdrat (sjá kalfa 2), póvidon, örkristallaður sellulósi, kísilkvoðulausn, magnesíumsterat

Lýsing á útliti Ketoconazole Esteve og pakkingastærðir

Ketoconazole Esteve er fáanlegt í pakkingum með 60 töflum.
Beinhvít til rjómalituð kringlótt tafla, 10 mm í þvermál, tvíkúpt.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.