

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg ketokonazolo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 19 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Nuo balkšvos iki šviesiai kreminės spalvos, apskrita, 10 mm skersmens, išgaubta abiejose pusėse.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ketoconazole Esteve skirtas endogeninio Kušingo sindromo gydymui suaugusiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai endokrinologai arba vidaus organų gydymo patirties ir tinkamų priemonių stebėti biocheminę reakciją į gydymą turintys gydytojai, nes dozė turi būti patikslinta, kad atitiktų paciento terapinį poreikį, atsižvelgiant į kortizolio kiekio sunormalėjimą.

Dozavimas

Gydymo pradžia

Gydymo pradžioje rekomenduojama paros dozė suaugusiems ir paaugliams yra 400–600 mg, vartojant per burną padalintą į dvi arba tris vienkartinės dozes. Paros dozę galima greitai padidinti iki 800–1200 mg, ją suvartojant padalintą į du arba tris vienkartinės dozes.

Gydymo pradžioje kas kelias dienas ar savaites turi būti tikrinamas laisvojo kortizolio kiekis paros šlapime.

Dozavimo tikslinimas

Ketokonazolo paros dozė kiekvienu atveju turi būti periodiškai tikslinama, siekiant normalizuoti laisvojo kortizolio kiekį paros šlapime ir (arba) kortizolio kiekį plazmoje.

- Dozė gali būti didinama po 200 mg per parą kas 7–28 paros, jeigu laisvojo kortizolio lygis šlapime ir (arba) kortizolio kiekis plazmoje viršija įprastą, jei pacientas tokią dozę toleruoja;

- siekiant atkurti įprastą kortizolio kiekį galima per burną suvartoti palaikomąją dozę nuo 400 mg iki maksimalios 1200 mg dozės per parą, padalytos į 2–3 dozes. Daugelyje leidinių palaikomoji dozė svyravo nuo 600 mg iki 800 mg per parą;
- nustačius veiksmingą ketokonazolo dozę, kas 3–6 mėnesius turi būti atliekamas laisvojo kortizolio kiekio paros šlapime ir (arba) kortizolio kiekio plazmoje stebėjimas (žr. 4.4 skyrių);
- esant antinksčių nepakankamumui ir atsižvelgiant į reiškinio sunkumą, ketokonazolo dozė turi būti sumažinta bent 200 mg per parą arba gydymas laikinai nutrauktas ir (arba) papildomai taikoma kortikosteroidų terapija, kol reiškinys išnyks. Po to ketokonazolas vėl gali būti pradėtas vartoti taikant mažesnę dozę (žr. 4.4 skyrių);
- gydymą ketokonazolu galima nutraukti staiga, dozės nemažinant palaipsniui, kai norima pakeisti terapinę strategiją (pvz., renkantis operaciją).

Kepenų funkcijos stebėjimas

Prieš pradedant gydymą, būtina:

- išmatuoti kepenų fermentų aktyvumą (ASAT, ALAT, gama GT ir šarminę fosfatazę) ir bilirubiną;
- informuoti pacientus apie hepatotoksiškumo pavojų, taip pat turi būti sustabdytas gydymas ir nedelsiant susisiekti su gydytoju, jeigu pacientas jaučiasi prastai arba jei pasireiškia šie simptomai: anoreksija, pykinimas, vėmimas, nuovargis, gelta, pilvo skausmas ar tamsus šlapimas. Tokiu atveju gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir atlikti kepenų funkcijos tyrimai.

Dėl žinomo ketokonazolo hepatotoksiškumo, gydymas neturi būti pradėtas pacientams, kurių kepenų fermentų aktyvumas daugiau kaip 2 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (žr. 4.3 skyrių).

Gydymo metu:

- turi būti užtikrinta intensyvi klinikinė priežiūra;
- reguliariais intervalais turi būti atliekamas kepenų fermentų aktyvumo (ASAT, ALAT, gama GT ir šarminės fosfatazės) ir bilirubino matavimas:
 - o kiekvieną savaitę mėnesio laikotarpiu nuo gydymo pradžios;
 - o po to kartą per mėnesį 6 mėnesiu laikotarpiu;
 - o kiekvieną savaitę vieno mėnesio laikotarpiu kai dozė buvo padidinta.

Jei kepenų fermentų aktyvumas padidėja ir viršija viršutinę normos ribą mažiau kaip 3 kartus, kepenų funkcijos tyrimai turi būti atliekami dažniau ir paros dozė turi būti sumažinta bent 200 mg.

Jei kepenų fermentų aktyvumas padidėja ir viršija viršutinę normos ribą daugiau kaip 3 kartus, ketokonazolo vartojimas turi būti nutrauktas iš karto ir daugiau jo vartoti negalima dėl sunkaus kepenų toksiškumo pavojaus. Pasireiškus klinikiniams hepatito simptomams ketokonazolo vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas.

Ilgalaikio gydymo atveju (virš 6 mėnesių)

Nors hepatotoksiškumas paprastai nustatomas gydymo pradžioje ir pirmųjų šešių gydymo mėnesių laikotarpiu, kepenų fermentų aktyvumo stebėjimas turi būti atliekamas laikantis medicinos kriterijų. Jei dozė padidinama pirmųjų šešių gydymo mėnesių laikotarpiu, mėnesio trukmės kepenų fermentų aktyvumo stebėjimas turi būti pakartotas, kaip prevencinę priemonę jį atliekant kas savaitę.

Dozavimas taikant palaikomąjį gydymą

Paskesnė palaikomoji terapija gali būti taikoma vienu iš dviejų būdų:

- tik blokuojamasis metodas - palaikomoji ketokonazolo dozė gali būti toliau taikoma, kaip aprašyta aukščiau;
- blokuojamasis ir pakeičiamasis metodas - palaikomoji ketokonazolo dozė turi būti dar padidinta 200 mg ir papildomai taikomas pakeičiamasis gydymas kortikosteroidais (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Duomenų dėl ketokonazolo vartojimo vyresniems kaip 65 metų pacientams nepakanka, bet įrodymų, kad šiems pacientams reikia taikyti specifinę dozę, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors turimų duomenų nepakanka, pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, ketokonazolo farmakokinetika reikšmingai nesiskiria, lyginant su sveikais asmenimis, todėl kaip nors tikslinti dozės šiai populiacijai nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ketokonazolo draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra ūminis arba lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.3 skyrius). Pacientams, kuriems kepenų fermentų aktyvumas yra 2 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymas ketokonazolu turi būti nepradedamas.

Vaikų populiacija

Ketokonazole Esteve saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirtas. Šiuo metu turimi duomenys pateikti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas bet kuriam imidazolo priešgrybeliniam vaistiniam preparatui.
- Ūmus arba lėtinis kepenų nepakankamumas ir (arba) jei kepenų fermentų aktyvumas prieš gydymo pradžią daugiau kaip 2 kartus viršija viršutinę normos ribą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Įgimtas arba dokumentais pagrįstas įgytas QT (koreguoto) intervalo prailgėjimas.
- Kartu taikomas gydymas bet kuriuo iš toliau nurodytų vaistinių preparatų, kurie gali tarpusavyje sąveikauti ir sukelti galimai gyvybei pavojingas nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.5 skyrių):
 - o CYP3A4 metabolizuoti HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (pvz., simvastatinas, atorvastatinas ir lovastatinas) dėl padidėjusio griaučių raumens toksiškumo su rabdomiolize pavojaus;
 - o eplerenonas dėl padidėjusio hiperkalemijos ir hipotonijos pavojaus;
 - o medžiagos, kurių koncentracija plazmoje padidėjusi ir galinčios pailginti QT intervalą: metadonas, dizopiramidas, chinidinas, dronedaronas, pimoizidas, sertindolas, sakvinaviras (sakvinaviras/ritonaviras 1000/100 mg du kartus per parą), ranolazinas, mizolastinas, halofantrinas;
 - o dabigatranas dėl padidėjusio kraujavimo pavojaus;
 - o triazolamas, geriamas midazolamas ir alprazolamas dėl galimai ilgesnės ar padidėjusios sedacijos ir kvėpavimo slopinimo;
 - o skalsių alkaloidai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas (ergonovinas), ergotaminas ir metilergometrinas (metilergonovinas)) dėl padidėjusio ergotizmo ir kitų sunkių vazospastinių nepageidaujamų reiškinių pavojaus;
 - o lurazidonas;
 - o kvetiapienas dėl padidėjusio toksiškumo pavojaus;

- telitromicinas ir klaritromicinas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dėl padidėjusio hepatotoksiškumo pavojaus ir QT intervalo pailgėjimo;
- felodipinas, nifedipinas dėl padidėjusio edemos ir stazinio širdies nepakankamumo pavojaus;
- kolchicinas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dėl padidėjusio sunkaus nepageidaujamo poveikio pavojaus;
- irinotekanas dėl šio vaistinio preparato metabolizmo pasikeitimo;
- everolimusas, sirolimusas (taip pat vadinamas rapamicinu) dėl padidėjusios šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje;
- vardenafilis vyresniems kaip 75 metų vyrams dėl padidėjusio nepageidaujamų reakcijų pavojaus;
- paritapreviras / ombitasviras (ritonaviras) dėl padidėjusio nepageidaujamų reakcijų pavojaus;
- fezoterodinas ir solifenacinas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi,.
- tolvaptanas, vartojamas sergant tam tikra liga, vadinama „sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromu“.

Tai nėra baigtinis junginių, kurie gali sąveikauti su ketokonazolu ir sukelti galimai gyvybei pavojingas reakcijas, sąrašas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų funkcijos stebėjimas

Kepenų fermentų aktyvumas turi būti stebimas visiems pacientams, vartojantiems ketokonazolo. Dėl sunkaus kepenų toksiškumo pavojaus, būtina atidžiai stebėti pacientus (žr. skyrių 4.2).

Antinksčių funkcijos stebėjimas

Antinksčių funkcija turi būti stebima reguliariais intervalais, nes antinksčių nepakankamumas gali atsirasti gydymo metu esant santykiniam kortizolio trūkumui dėl padidėjusio gliukokortikoidų poreikio (pvz., streso, chirurginės operacijos ar infekcijos atveju); ir (arba) perteklinio gydymo ketokonazolu atveju (pacientams, kurie buvo gydyti taikant tik blokavimo režimą); arba jei taikomas nepakankamas pakeičiamasis gydymas gliukokortikoidais (pacientams, kurie buvo gydyti taikant blokavimo ir pakeitimo režimą). Kortizolio kiekis kraujo serume arba plazmoje ir (arba) seilėse ir (arba) laisvojo kortizolio kiekis paros šlapime turi būti stebimas ne trumpiau kaip savaitę nuo ketokonazolo vartojimo pradžios, vėliau tai turi būti atliekama periodiškai. Kai laisvojo kortizolio kiekis šlapime ar kraujo serume arba plazmoje sunormalėja arba priartėja prie tikslinio ir nustatoma veiksminga ketokonazolo dozė, stebėjimą galima atlikti kas 3–6 mėnesius (esant antinksčių nepakankamumui dėl dozės tikslinimo žr. 4.2 skyrių).

Visi pacientai turi būti stebimi ir informuoti apie požymius ir simptomus, susijusius su hipokortikalizmu (pvz., silpnumas, nuovargis, anoreksija, pykinimas, vėmimas, svorio praradimas, hipotonija, hiponatremija, hiperkalemija ir (arba) hipoglikemija).

Jei pagal klinikinius simptomus įtariamas antinksčių nepakankamumas, reikia išmatuoti kortizolio koncentraciją ir laikinai nutraukti ketokonazolo vartojimą arba sumažinti jo dozę ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą kortikosteroidais. Po to ketokonazolas vėl gali būti vartojamas taikant mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Blokuojamasis ir pakeičiamasis metodas

Pacientai, gydyti taikant blokuojamąjį ir pakeičiamąjį metodą, turi būti išmokyti pakoreguoti savo gliukokortikoidų pakeičiamojo gydymo metu vartojamą dozę streso sąlygomis (žr. 4.2 skyrių). Be to, jiems turi būti duota skubios pagalbos kortelė ir skubios pagalbos gliukokortikoidų rinkinys.

QT(koreguoto) intervalo stebėjimas

Patariama stebėti poveikį QT(koreguotam) intervalui. Turi būti atlikta EKG:

- Prieš pradedant vartoti ketokonazolą
- Per savaitę nuo gydymo pradžios
- Toliau pagal klinikinių poreikį.

Jei kartu vartojamas vaistinis preparatas, kuris, kaip žinoma, ilgina QT(koreguotą) intervalą (žr. 4.5 skyrių), rekomenduojama stebėti EKG.

Kontracepcija

Moterims turi būti pateikta išsami informacija dėl nėštumo prevencijos. Minimalus reikalavimas vaisingai moteriai būtų naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Sumažėjęs skrandžio rūgštingumas

Absorbcija susilpnėja sumažėjus skrandžio rūgštingumui. Rūgštingumą neutralizuojantys vaistiniai preparatai (pvz., aliuminio hidroksidas) neturi būti vartojami mažiausiai 2 valandas po ketokonazolo suvartojimo. Achlorhidrija sergantiems pacientams, pvz., kai kuriems AIDS sergantiems pacientams ir pacientams, vartojantiems rūgšties sekreciją slopinančius preparatus (pvz., H₂ antagonistus, protonų siurblio inhibitorius), patariama skirti ketokonazolo su rūgščių gėrimu, pvz., „cola“, apelsinų sultimis.

Jei rūgšties sekreciją slopinantys vaistiniai preparatai pradedami vartoti kartu arba jų vartojimas kartu nutraukiamas, tokiu atveju ketokonazolo dozė turi būti patikslinta atsižvelgiant į kortizolio koncentraciją.

Galima sąveika su vaistiniais preparatais

Ketokonazolas turi didelę klinikiniu požiūriu reikšmingų vaistinių preparatų tarpusavio sąveikų galimybę. Ketokonazolas daugiausiai metabolizuojamas per CYP3A4. Kartu vartojant stiprių CYP3A4 induktorių gali sumažėti ketokonazolo bioįsisavinamumas. Pradedant gydymą ketokonazolu kartu vartojami vaistiniai preparatai turi būti peržiūrėti, nes yra žinoma, kad ketokonazolas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius. Dėl vartojimo kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais rekomendacijų reikia peržiūrėti kartu vartojamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Ketokonazolas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius: CYP3A4 slopinimas ketokonazolu gali padidinti eilės vaistinių preparatų, metabolizuojamų per šią fermentų sistemą, ekspoziciją pacientams (žr. 4.5 skyrių).

Ketokonazolas taip pat yra stiprus P-gp inhibitorius: P-gp slopinimas ketokonazolu gali padidinti vaistinių preparatų, esančių P-gp substratu, ekspoziciją pacientams (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4 metabolizuojamų vaistinių preparatų ir (arba) P-gp substratų, kurie, kaip žinoma, prailgina QT intervalą, gali būti draudžiama arba nerekomenduojama, žiūrint koks nustatytas arba tikėtinas ketokonazolo poveikis (t. y. sukeliantis vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje, AUC, C_{max} padidėjimą) ir žinomos terapinės vaistinių preparatų ribos. Kai kurie deriniai gali vesti prie skilvelinių tachiaritmijų rizikos padidėjimo, įskaitant torsade de pointes, gyvybei grėsmingos aritmijos, pasireiškimą (žr. 4.5 skyriaus, 1 lentelę „Sąveikos ir rekomendacijas dėl vartojimo kartu“).

Vartojimas su hepatotoksinais vaistiniais preparatais

Ketokonazolo nerekomenduojama vartoti su kitais vaistiniais preparatais, sukeliančiais galimą hepatotoksinį poveikį (pvz., paracetamoliu), nes šis derinys gali vesti prie kepenų pažeidimą rizikos padidėjimo.

Vartojimas su pazireotidu

Ketokonazolo vartoti kartu su pazireotidu nerekomenduojama, nes šis derinys gali sukelti QT pailgėjimą pacientams, kuriems nustatyta širdies ritmo sutrikimų (žr. 4.5 skyrių).

Gretutiniai uždegiminiai ar autoimuniniai sutrikimai

Buvo aprašyti po Kušingo sindromo remisijos, įskaitant paskesnę gydymą ketokonazolu, uždegiminių ar autoimuninių sutrikimų paūmėjimo arba atsiradimo atvejų. Kušingo sindromu sergantys pacientai, kuriems tuo pačiu laiku yra uždegiminių ar autoimuninių sutrikimų, po kortizolio kiekio normalizavimo ketokonazolu turi būti stebimi.

Alkoholis

Pacientams turi būti patarta gydymo metu susilaikyti nuo alkoholio vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Ispėjimas dėl pagalbinių medžiagų

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti gydymo ketokonazolu metu draudžiama dėl galimų grėsmingų gyvybei nepageidaujamų reakcijų:

- CYP3A4 metabolizuojami HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (pvz., simvastatinas, atorvastatinas ir lovastatinas) dėl padidėjusio toksinio poveikio skeleto raumenims, įskaitant rabdomiolizę, pavojaus;
- eplerenonas dėl padidėjusio hiperkalemijos ir hipotenzijos pavojaus;
- medžiagos, kurių koncentracija plazmoje gali padidėti ir kurios gali pailginti QT intervalą: metadonas, dizopiramidas, chinidinas, dronedaronas, pimozidas, sertindolas, sakvinaviras (sakvinaviras/ritonaviras 1000/100 mg du kartus per parą), ranolazinas, mizolastinas, halofantrinas;
- dabigatranas dėl padidėjusio kraujavimo pavojaus;
- triazolamas, geriamas midazolamas ir alprazolamas dėl galimai ilgesnės ar stipresnės sedacijos ir kvėpavimo slopinimo;
- skalsių alkaloidai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas (ergonovinas), ergotaminas ir metilergometrinas (metilergonovinas)) dėl padidėjusio ergotizmo ir kitų sunkių vazospastinių nepageidaujamų reakcijų pavojaus;
- lurazidonas;
- kvetiapienas dėl padidėjusio toksiškumo pavojaus;
- telitromicinas ir klaritromicinas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dėl padidėjusio hepatotoksiškumo ir QT intervalo pailgėjimo pavojaus;
- felodipinas, nizoldipinas dėl padidėjusio edemos ir stazinio širdies nepakankamumo pavojaus;
- kolchicinas pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dėl padidėjusio sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojaus;
- irinotekanas dėl šio vaistinio preparato metabolizmo pasikeitimo;
- everolimuzas, sirolimuzas (taip pat vadinamas rapamicinu) dėl padidėjusios šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje;
- vardenafilis vyresniems kaip 75 metų vyrams dėl padidėjusio nepageidaujamų reakcijų pavojaus;
- paritapreviras / ombitasviras (ritonaviras) dėl padidėjusio nepageidaujamų reakcijų pavojaus;
- fezoterodinas ir solifenacinas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi;
- tolvaptanas, vartojamas sergant tam tikra liga, vadinama „sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromu“.

Šis sąrašas nėra baigtinis ir neapima visų junginių, kurie gali sąveikauti su ketokonazolu ir sukelti reakcijas, kurios gali būti pavojingos gyvybei.

Vaistiniai preparatai, veikiantys ketokonazolo absorbciją

Skrandžio rūgštingumą veikiantys vaistiniai preparatai susilpnina ketokonazolo absorbciją (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis ketokonazolo metabolizmui

Ketokonazolas daugiausiai metabolizuojamas citochromo CYP3A4.

Fermentus indukuojantys vaistiniai preparatai, pvz., rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, izoniazidas, nevirapinas, mitotanas ir fenitoinas, gali reikšmingai sumažinti ketokonazolo bioįsisavinamumą. Ketokonazolo nerekomenduojama vartoti su stipriais fermentų induktoriais.

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai (pvz., tokie antivirusiniai preparatai, kaip ritonaviras, ritonaviru sustiprintas darunaviras ir ritonaviru sustiprintas fosamprenaviras) gali didinti ketokonazolo bioįsisavinamumą, šie vaistiniai preparatai turi būti vartojami atsargiai kartu su ketokonazolu ir pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl antinksčių nepakankamumo požymių ir simptomų. Ketokonazolo dozė turi būti patikslinta atitinkamai.

Ketokonazolo poveikis kitų vaistinių preparatų metabolizmui

- Ketokonazolas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, todėl gali slopinti šio fermentu metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolizmą. Dėl to gali padidėti ir (arba) pailgėti jų poveikis, įskaitant nepageidaujamas reakcijas..
- *In vitro* gauti duomenys rodo, kad ketokonazolas yra CYP1A2 inhibitorius, tačiau reikšmingai CYP 2A6 ir 2E1 neslopina. Esant kliniškai reikšmingomis ketokonazolo koncentracijomis negalima paneigti CYP2B6, CYP2C8, 2C9/C8, 2C19 ir 2D6 slopinimo.
- Ketokonazolas gali slopinti P-gp vykdomą vaistinių preparatų pernešimą, dėl to padidėja šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje.
- Remiantis *in vitro* tyrimais ketokonazolas slopina BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymą). Slopinimo duomenys rodo, vartojant ketokonazolą labai didelėmis dozėmis negalima paneigti sąveikos su BCRP substratais sisteminiame lygmenyje pavojaus. Tačiau kliniškai reikšmingos koncentracijos ketokonazolas gali slopinti BCRP virškinimo trakte. Atsižvelgiant į greitą ketokonazolo absorbciją, BCRP substratų turi būti vartojama praėjus 2 valandoms po ketokonazolo suvartojimo.

1 lentelė. Sąveikos ir vartojimo kartu rekomendacijos.

Ketokonazolo sąveika su kitais vaistiniais preparatais išvardyta žemiau pateiktoje lentelėje (padidėjimas rodomas simboliu „↑“, sumažėjimas – „↓“, pasikeitimo nebuvimas – „↔“). Žemiau nurodytos sąveikos mastas nėra absoliutus ir gali priklausyti nuo vartojamos ketokonazolo dozės, t. y. daug rezultatų buvo gauta vartojant 200 mg ketokonazolo dozę; vartojant didesnę dozę ar (arba) trumpesniu dozavimo intervalu galima tikėtis stipresnės sąveikos. Čia pateiktas ketokonazolo ir kitų vaistinių preparatų sąveikų sąrašas nėra baigtinis.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
<i>Opioidiniai analgetikai</i>		
Metadonas	Galimas metadono koncentracijos plazmoje ↑	Draudžiama dėl padidėjusio sunkių širdies bei kraujagyslių reiškinių, įskaitant QT pailgėjimą ir verpstinę tachikardiją, kvėpavimo arba CNS slopinimo pavojaus (žr. 4.3 skyrių).
Buprenorfinas <i>i.v.</i> ir po liežuviu	Buprenorfinas AUC: ↑ 1,5 karto C _{max} : ↑ 1,7 karto	Atidžiai stebėti. Reikia patikslinti buprenorfino dozę.
Alfentanilis, fentanilis	Galimas alfentanilio ir fentanilio kiekio plazmoje ↑	Rekomenduojama atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų (kvėpavimo slopimo, sedacijos). Gali prireikti sumažinti alfentanilio ir fentanilio dozę
Oksikodonas	Buvo stebėtas oksikodono koncentracijos plazmoje ↑	Atidžiai stebėti Gali prireikti patikslinti oksikodono dozę
<i>Antiaritminiai vaistiniai preparatai</i>		

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Dizopiramidas Chinidinas Dronedaronas	Galimas dizopiramido ir chinidino koncentracijų plazmoje ↑ Kasdien vartojant daugkartinės 200 mg ketokonazolo dozės 17 kartų padidėjo dronedarono ekspozicija	Draudžiamas dėl sunkių širdies bei kraujagyslių reiškinių, įskaitant QT prailgėjimą, pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Digoksinas	Galimas digoksino koncentracijos plazmoje ↑	Rekomenduojama atidžiai stebėti digoksino koncentraciją
<i>Antikoagulantai ir antitrombocitiniai vaistiniai preparatai</i>		
Dabigatranas	Dabigatranas AUC: ↑ 2,6 karto C _{max} : ↑ 2,5 karto	Draudžiama dėl padidėjusio kraujavimo pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Rivaroksabanas	Rivaroksabanas AUC: ↑ 2,6 karto C _{max} : ↑ 1,7 karto	Nerekomenduojama dėl padidėjusio kraujavimo pavojaus
<u>Apiksabanas</u>	<u>Apiksabanas</u> AUC: ↑ 2 kartus C _{max} : ↑ 1,6 karto	Nerekomenduojama dėl padidėjusio kraujavimo pavojaus
Cilostazolas	Cilostazolas AUC: ↑ 2,2 karto Bendras farmakologinis cilostazolo aktyvumas padidėja 35 % vartojant kartu su ketokonazolu.	Atidžiai stebėti Derinyje su ketokonazolu rekomenduojama 50 mg cilostazolo dozė du kartus per parą
Varfarinas ir kiti kumarino grupės vaistiniai preparatai	Galimas varfarino koncentracijos plazmoje ↑	Atidžiai stebėti Rekomenduojama stebėti INR (tarptautinį normalizuotą santykį)
Edoksabanas	AUC: ↑ 1,8 karto C _{max} : ↑ 1,8 karto	Edoksabano dozė turi būti sumažinta, kai jo vartojama kartu su ketokonazolu. Peržiūrėkite edoksabano charakteristikų santrauką.
<i>Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai</i>		
Karbamazepinas Fenitoinas	Galimas karbamazepino ir fenitoino kiekio plazmoje ↑ Tikėtinas ketokonazolo koncentracijos plazmoje ↓. (CYP3A fermento indukcija)	Nerekomenduojama (taip pat žr. „Kitų vaistinių preparatų poveikis ketokonazolo metabolizmui“)
<i>Antidiabetiniai vaistiniai preparatai</i>		
Repaglinidas	Repaglinidas AUC: ↑ 1,2 karto C _{max} : ↑ 1,2 karto	Atidžiai stebėti Gali tekti patikslinti repaglinido dozę
Saksagliptinas	Saksagliptinas AUC: ↑ 2,5 karto C _{max} : ↑ 1,6 karto Susiję su atitinkamų aktyvaus metabolito reikšmių sumažėjimu	Atidžiai stebėti Gali tekti patikslinti saksagliptino dozę
Tolbutamidas	Tolbutamidas: AUC: ↑ 1,7 karto	Atidžiai stebėti. Gali tekti koreguoti tolbutamido

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
		dozę.
<i>Vaistiniai preparatai nuo infekcijų</i>		
Rifabutinas Rifampicinas Izoniazidas	Galimas rifabutino koncentracijos plazmoje ↑. Tikėtinas ketokonazolo koncentracijos plazmoje ↓. (CYP3A4 fermento indukcija)	Nerekomenduojama (taip pat žr. „Kitų vaistinių preparatų poveikis ketokonazolo metabolizmui“)
Telitromicinas Klaritromicinas	Telitromicinas: AUC: ↑ 2 kartus C _{max} : ↑ 1,5 karto Galimas klaritromicino koncentracijos plazmoje ↑	Nerekomenduojama Draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dėl QT intervalo prailgėjimo ir kepenų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Izavukonazolas	AUC: ↑ 5 karto C _{max} : ↑ 1,1 karto	Nerekomenduojamas dėl padidėjusios nepageidaujamų izavukonazolo reakcijų rizikos. Peržiūrėkite izavukonazolo charakteristikų santrauką.
Prazikvantelis	Buvo stebėtas prazikvantelio koncentracijos plazmoje ↑	Atidžiai stebėti. Gali tekti patikslinti prazikvantelio dozę
<i>Vaistiniai preparatai nuo migrenos</i>		
Skalsių alkaloidai, pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas (ergonovinas), ergotaminas, metilergometrinas (metilergonovinas)	Galimas skalsių alkaloidų koncentracijos plazmoje ↑	Draudžiama dėl padidėjusio ergotizmo ir kitų sunkių vazospastinių nepageidaujamų reakcijų pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Eletriptanas	Eletriptanas AUC: ↑ 5,9 kartai C _{max} : ↑ 2,7 karto	Nerekomenduojama
<i>Antinavikiniai vaistiniai preparatai</i>		
Irinotekanas	Irinotekanas AUC: ↑ 2,1 karto	Draudžiama dėl šio vaistinio preparato metabolizmo pasikeitimo (žr. 4.3 skyrių)

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Sunitinibas Dazatinibas Lapatinibas Nilotinibas Erlotinibas Dabrafenibas Kabozantinibas	Sunitinibas AUC: ↑ 1,5 karto C _{max} : ↑ 1,5 karto Lapatinibas: AUC: ↑ 3,6 karto Nilotinibas: AUC: ↑ 3,0 kartus Erlotinibas: AUC: ↑ 1,9 karto C _{max} : ↑ 1,7 karto Dazatinibas Buvo stebėtas dazatinibo koncentracijos plazmoje ↑ Dabrafenibas AUC: ↑ 1,7 karto C _{max} : ↑ 1,3 karto Kabozantinibas AUC: ↑ 1,4 karto C _{max} : ↔	Nerekomenduojama dėl padidėjusio šių vaistiniu preparatų ekspozicijos ir QT pailgėjimo pavojaus
Ibrutinibas	Ibrutinibas: AUC: ↑ 24 kartus C _{max} : ↑ 29 kartus	Nerekomenduojama, nes gali sustiprinti su ibrutinibu susijusį toksinį poveikį.
Krizotinibas	Krizotinibas AUC: ↑ 3,2 karto C _{max} : ↑ 1,4 karto	Nerekomenduojama dėl QT intervalo pailgėjimo ir kepenų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojaus. Jei vartojama kartu, reikia stebėti, ar neilgėja QT intervalas.
Irinotekanas	Irinotekanas: AUC: ↑ 2,1 karto	Draudžiama dėl šio vaistinio preparato metabolizmo pokyčių (žr. 4.3 skyrių).
Bortezomibas Busulfanas Docetakselis Imatinibas Kabazitakselis	Bortezomibas AUC: ↑ 1,4 karto Imatinibas: AUC: ↑ 1,4 karto C _{max} : ↑ 1,3 karto Buvo stebėtas docetakselio koncentracijos plazmoje ↑ Galimas busulfano koncentracijos plazmoje ↑ Kabazitakselis AUC: ↑ 1,3 karto	Atidžiai stebėti Gali tecti patikslinti kiekvieno vaistinio preparato dozę
Paklitakselis	Paklitakselis Naudojant paklitakselio koncentratą koncentracijos pasikeitimo plazmoje stebėta nebuvo. Tyrimų su prie baltymo prisijungusiomis nanodalelėmis atlikta nebuvo	Atidžiai stebėti. Gali tecti patikslinti paklitakselio dozę
Vinkristinas, vinblastinas (<i>vinca</i> alkaloidai)	Galimas <i>vinca</i> alkaloidų koncentracijos plazmoje ↑	Būtina atidžiai stebėti, nes gali sukelti paankstintą atsiradimą ir (arba) nepageidaujamo poveikio sunkumo padidėjimą

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
<i>Vaistiniai preparatai nuo psichozės, anksiolitikai ir hipnotikai</i>		
Triazolamas Alprazolamas Midazolamas geriamas	AUC: buvo nustatytas ↑ C _{max} : buvo nustatytas ↑	Draudžiama dėl padidėjusio galimai ilgesnės ar stipresnės sedacijos ir kvėpavimo slopinimo pavojaus (žr. 4.3 skyrių).
Lurazidonas	Lurazidonas AUC: ↑ 9-kartus C _{max} : ↑ 6-kartus	Draudžiama dėl padidėjusio nepageidaujamų reakcijų pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Pimozidas	Galimas pimozido koncentracijos plazmoje ↑	Draudžiama dėl sunkių širdies bei kraujagyslių reiškinių, įskaitant QT pailgėjimą, pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Sertindolas	Galimas sertindolo koncentracijos plazmoje ↑	Draudžiama dėl QT pailgėjimo pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Kvetiapinas	Kvetiapinas AUC: ↑ 6,2 karto C _{max} : ↑ 3,4 karto	Draudžiama, nes gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksiškumą (žr. 4.3 skyrių)
Haloperidolis	Galimas haloperidolio koncentracijos plazmoje ↑	Nerekomenduojama dėl padidėjusio QT pailgėjimo ir ekstrapiramidinių simptomų pavojaus. Gali prireikti sumažinti haloperidolio dozę
Reboksetinas	Reboksetinas AUC: ↑ 1,5 karto abiem enantiomerams	Nerekomenduojama dėl siaurų reboksetino terapinių ribų.
Midazolamas IV	Midazolamas AUC: ↑ 1,6 karto	Atidžiai stebėti Gali tekti patikslinti į veną leidžiamo midazolamo dozę
Buspironas	Galimas bupirono koncentracijos plazmoje ↑	Atidžiai stebėti. Gali tekti patikslinti bupirono dozę
Aripiprazolas	Aripiprazolas AUC: ↑ 1,6 karto C _{max} : ↑ 1,4 karto	Atidžiai stebėti. Aripiprazolo dozė turi būti sumažinta iki maždaug pusės skirtosios dozės
Risperidonas	Galimas risperidono AUC ↑	Atidžiai stebėti. Gali tekti patikslinti risperidono dozę
<i>Antivirusiniai vaistiniai preparatai</i>		
Sakvinaviras (sakvinaviras / ritonaviras 1000/100 mg du kartus per parą)	Sakvinaviras AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonazolas AUC: ↑ 2,7 karto C _{max} : ↑ 1,5 karto (CYP3A4 fermento slopinimas ritonaviru)	Draudžiama dėl QT pailgėjimo pavojaus (žr. 4.3 skyrių)

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Paritapreviras / ombitasviras (ritonaviras)	Paritapreviras: AUC: ↑2,2 karto C _{max} : ↑1,7 karto Ombitasviras: AUC: ↑1,3 karto C _{max} : ↔ Ketokonazolas: AUC: ↑2,1 karto C _{max} : ↑1,1 karto t _{1/2} : ↑ 4 kartus	Vartoti negalima dėl padidėjusio nepageidaujamų reakcijų poveikio pavojaus (žr. 4.3 skyrių).
Nevirapinas	Ketokonazolas AUC: ↓0,28 karto C _{max} : ↓0,56 karto Nevirapinas: kiekis plazmoje: ↑1,15–1,28 karto, lyginant su ankstesnėmis kontrolėmis (CYP3A fermento indukcija)	Nerekomenduojama
Maravirokas	Maravirokas AUC: ↑ 5 kartus C _{max} : ↑ 3,4 karto	Atidžiai stebėti. Maraviroko dozė turi būti sumažinta iki 150 mg du kartus per parą.
Indinaviras	Indinaviras (600 mg TID) AUC= 0,8 karto C _{min} : ↑ 1,3 karto (Susiję su tris kartus per parą vartojamu vien indinaviru 800 mg)	Atidus stebėjimas. Turi būti numatytas indinaviro dozės sumažinimas iki 600 mg kas 8 val.
Ritonaviras	Ketokonazolas AUC: ↑3,4 karto C _{max} : ↑1,6 karto (CYP3A fermento slopinimas)	Turi būti numatytas ketokonazolo dozės sumažinimas, jo vartojant kartu su ritonaviru, dozuojamu kaip antiretrovirusinis vaistinis preparatas arba farmakokinetikos sustiprintojas. (Taip pat žr. „Kitų vaistinių preparatų poveikis ketokonazolo metabolizmui“)
<i>Beta blokatoriai</i>		
Nadololis	Buvo stebėtas nadololio koncentracijos plazmoje ↑	Atidžiai stebėti. Gali tekti patikslinti nadololio dozę
<i>Kalcio kanalo blokatoriai</i>		
Felodipinas Nizoldipinas	AUC: buvo stebėtas ↑ C _{max} : buvo stebėtas ↑	Draudžiama dėl padidėjusio edemos ir stazinio širdies nepakankamumo pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
Kiti dihidropiridiniai Verapamilis	Galimas šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje ↑	Atidus stebėjimas. Gali tekti patikslinti dihidropiridinių ir verapamilio dozę
<i>Įvairūs širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistiniai preparatai</i>		

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Ranolazinas	Ranolazinas AUC: ↑ nuo 3,0 iki 3,9 karto	Draudžiama dėl sunkių širdies bei kraujagyslių reiškinių, įskaitant QT pailgėjimą, galimybės (žr. 4.3 skyrių).
Bozentanas	Bozentanas AUC: ↑ 2 kartus C _{max} : ↑ 2 kartus	Nerekomenduojama dėl galimo kepenų toksiškumo (žr. 4.3 skyrių)
Aliskirenas	Aliskirenas AUC: ↑ 1,8 karto	Atidus stebėjimas Gali tėti patikslinti aliskireno dozę
<i>Diuretikai</i>		
Eplerenonas	Eplerenonas AUC: ↑ 5,5 karto	Draudžiama dėl padidėjusio hiperkalemijos ir hipotenzijos pavojaus (žr. 4.3 skyrių)
<i>Vaistiniai preparatai virškinimo traktui</i>		
Aprepitantas	Aprepitantas AUC: ↑ 5 kartus	Atidus stebėjimas. Gali tėti patikslinti aprepitanto dozę
Domperidonas	Domperidonas AUC: ↑ 3,0 kartus C _{max} : ↑ 3,0 kartus	Nerekomenduojama dėl padidėjusio QT pailgėjimo pavojaus
Naloksegolis	Naloksegolis AUC: ↑ 12,9 karto C _{max} : ↑ 9,6 karto	Nerekomenduojama
<i>Imunosupresantai</i>		
Everolimuzas Sirolimuzas (rapamicinas)	Everolimuzas AUC: ↑ 15,3 karto C _{max} : ↑ 4,1 karto Sirolimuzas (rapamicinas) AUC: ↑ 10,9 karto C _{max} : ↑ 4,4 karto	Draudžiama dėl didelio šių vaistinių preparatų koncentracijų padidėjimo (žr. 4.3 skyrių)
Temsirolimuzas Takrolimuzas Ciklosporinas Budezonidas Ciklezonidas	Temsirolimuzas AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ciklezonido aktyvusis metabolitas: AUC: ↑ 3,5 karto Kiti vaistiniai preparatai Buvo stebėtas šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje ↑	Nerekomenduojama, išskyrus būtinus atvejus. Gali tėti užtikrinti atidų šių vaistinių preparatų stebėjimą ir dozės tikslinimą
Deksametazonas, flutikazonas, metilprednizolonas	Galimas šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje ↑	Atidus stebėjimas. Gali tėti patikslinti šių vaistinių preparatų dozę
<i>Vaistai lipidų kiekiui mažinti</i>		
Lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas*	Galimas šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje ↑	Draudžiama dėl padidėjusio skeleto raumens toksiškumo, įskaitant rabdomiolizę, pavojaus (žr. 4.3 skyrių)

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Tikėtinas poveikis vaistinio preparato koncentracijai	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
<i>Kvėpavimo sistemą veikiantys vaistiniai preparatai</i>		
Salmeterolis	Salmeterolis AUC: ↑ 15 kartų C _{max} : ↑ 1,4 karto	Nerekomenduojama dėl padidėjusio QT pailgėjimo pavojaus
<i>Urologiniai vaistiniai preparatai</i>		
Fezoterodinas Tolterodinas Solifenacinas	Fezoterodino aktyvusis metabolitas AUC: ↑ 2,3 karto C _{max} : ↑ 2,0 karto Solifenacinas: AUC: ↑ 3,0 kartus Buvo stebėtas tolterodino koncentracijos plazmoje ↑	Nerekomenduojama dėl padidėjusio QT pailgėjimo pavojaus Fezoterodino ir solifenacino draudžiama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.3 skyrių)
<i>Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai</i>		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Tadalafilis AUC: ↑ 4 kartus C _{max} : ↑ 1,2 karto Vardenafilis: AUC: ↑ 10 kartų C _{max} : ↑ 4 kartus Galimas sildenafilio koncentracijos plazmoje ↑	Nerekomenduojama dėl padidėjusio nepageidaujamų reakcijų pavojaus Vardenafilio draudžiama vartoti vyresniems kaip 75 metų vyrams (žr. 4.3 skyrių)
<i>Kiti</i>		
Tolvaptanas	Buvo stebėtas tolvaptano koncentracijos plazmoje ↑	Draudžiama dėl koncentracijų plazmoje padidėjimo (žr. 4.3 skyrių).
Mizolastinas Halofantrinas	Galimas šių vaistų koncentracijos plazmoje ↑	Draudžiama dėl galimų sunkių širdies bei kraujagyslių reiškinių, įskaitant QT pailgėjimą (žr. 4.3 skyrių)
Kolchicinas	Buvo stebėtas kolchicino koncentracijos plazmoje ↑	Nerekomenduojama dėl galimo su kolchicinu susijusio toksiškumo padidėjimo Draudžiama vartoti pacientams, kurių inkstų funkciją sutrikusi (žr. 4.3 skyrių)
Cinakalcetas	Cinakalcetas AUC: ↑ 2 kartus C _{max} : ↑ 2 kartus	Atidus stebėjimas. Gali tekti patikslinti cinakalceto dozę.
Ebastinas	Buvo stebėtas ebastino koncentracijos plazmoje ↑	Nerekomenduojama dėl padidėjusio QT pailgėjimo pavojaus.

* Rozuvastatinas nėra CYP 3A4 substratas. Ketokonazolas nesukelia jokių rozuvastatino farmakokinetikos pokyčių, todėl nesitikima, kad kartu vartojant ketokonazolo ir rozuvastatino padidės rozuvastatino toksiškumo pavojus. Kiti statinai, kurie nėra CYP3A4 substratai (pravastatinas ir fluvastatinas) gali būti vartojami kartu su ketokonazolu.

Kitokia sąveika

Vartojant ketokonazolo kartu su alkoholiu buvo pranešta apie išskirtinius disulfiramo tipo reakcijos atvejus, charakterizuojamus paraudimu, išbėrimu, periferine edema, pykinimu ir galvos skausmu. Visi simptomai visiškai pranyko per kelias valandas.

Kartu vartoti ketokonazolą ir pasireotidą nerekomenduojama, nes šis derinys gali sukelti QT pailgėjimą pacientams, kuriems nustatytas širdies ritmo sutrikimas.

Nėra įrodymų, pagal kuriuos būtų galima spręsti, kad ketokonazolas ir kiti steroidogenezės inhibitoriai (pvz., metiraponas) tarpusavyje sąveikauja.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ketokonazolo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Pagal ikiklinikinius duomenis nustatyta, kad ketokonazolas prasiskverbia į placentą ir yra teratogeniškas. Ketokonazolo draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingos moters, netaikančios veiksmingo kontracepcijos metodo, jo turi nevartoti (žr. skyrių 4.3).

Žindymas

Kadangi ketokonazolas išsiskiria į motinos pieną, Ketoconazole Esteve gydomos motinos žindyti negali (žr. skyrių 4.3).

Vaisingumas

Atlikus tyrimus su gyvūnais nustatytas poveikis patinų ir patelių reprodukciniams parametrams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ketokonazolas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientus reikia įspėti apie galvos svaigimo arba mieguistumo tikimybę (žr. 4.8 skyrių) bei patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei pasireiškia bet kuris iš minėtų simptomų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos yra antinksčių nepakankamumas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, diarėja, niežulys, išbėrimas ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Sunkiausias nepageidaujamas poveikis yra hepatotoksiškumas, visų pirma pasireiškiantis kaip ūminis kepenų ląstelių toksiškumas, taip pat pasireiškiantis cholestaziniu pažeidimu arba įvairaus lygio toksiškumu. Gydomo metu turi būti dažnai tikrinamas AST, ALT, gama GT, šarminės fosfatazės aktyvumas ir bilirubino kiekis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Ketokonazolo saugumas buvo įvertintas remiantis publikuota literatūra ir ketokonazolo vartojimu antigrybeliniam gydymui.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),

nedažnas: (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė: Nepageidaujamų reakcijų ir reikšmingų laboratorinių rodmenų nenormalumų, apie kuriuos buvo pranešta literatūroje suaugusiems pacientams ir paaugliams, pasireiškimo dažnis

Organų sistemų klasė	Dažnis	Šalutinis poveikis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Nedažnas	Trombocitopenija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Nedažnas	Alerginės būklės įskaitant anafilaksinį šoką, anafilaktoidinę reakciją ir anafilaksinę reakciją bei angioneurozinę edemą
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	Dažnas	Antinksčių nepakankamumas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Alkoholio netoleravimas, anoreksija, padidėjęs apetitas
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Nemiga, nervingumas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Nedažnas Dažnis nežinomas	Galvos skausmas, galvos svaigimas, mieguistumas Padidėjęs intrakranijinis spaudimas (regos nervo disko edema, momenėlio išsipūtimas), parestezija
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Fotofobija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Kraujavimas iš nosies
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnas Dažnis nežinomas	Pykinimas, pilvo skausmas, vėmimas, diarėja Dispepsija, dujų susikaupimas žarnyne, liežuvio spalvos pokytis, burnos džiūvimas, dizgeuzija
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	Labai dažnas Retas	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimai Sunkus toksinis poveikis kepenims, įskaitant geltą, hepatitą, kepenų nekrozę, kepenų cirozę, kepenų funkcijos sutrikimą, įskaitant atvejus, reikalaujančius transplantacijos arba pasibaigusius mirtimi.
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnas Nedažnas Dažnis nežinomas	Niežulys, išbėrimas Urtikarija, alopecija Padidėjęs jautrumas šviesai, daugiaformė raudonė, dermatitas, raudonė, kseroderma
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Mialgija, artralgija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas	Mėnesinių sutrikimas, azoospermija, erekcijos sutrikimai, ginekomastija

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažnas Labai retas Dažnis nežinomas	Astenija Pireksija Periferinė edema, prasta savijauta, karščio pylimas
<i>Tyrimai</i>	Labai dažnas Nedažnas Dažnis nežinomas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas Sumažėjęs trombocitų kiekis Laikinas testosterono koncentracijų sumažėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hepatotoksiškumas

Sunkus toksinis poveikis kepenims, kurį sukelia gydymas ketokonazolu, yra retas (1/15 000). Ūminis kepenų ląstelių pažeidimas visų pirma buvo pasireiškė cholestaziniu pažeidimu arba įvairaus pobūdžio toksiniu poveikiu. Buvo pranešta apie mirtinus atvejus, ypač tada, kai gydymas buvo tęsiamas nepaisant padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo. Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (≤ 5 viršutinė normos riba [VNR] ir > 5 VNR) pasireiškė, atitinkamai, $\sim 13,5\%$ ir $\sim 2,5\%$ pacientų, tai dažniausiai įvykdavo per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Fermentų kiekis kepenyse normalizavosi per 2–12 savaitių po dozės sumažinimo arba ketokonazolo vartojimo nutraukimo. Manoma, kad toksinis poveikis kepenims nepriklauso nuo dozės. Į visus potencialius susijusius hepatotoksiškumo veiksnius ir nenormalų kepenų fermentų aktyvumą, nustatytą prieš pradedant vartoti ketokonazolą, turi būti atsižvelgta prieš nusprendžiant gydyti ketokonazolu. Ketokonazolas turi būti nevartojamas, jei kepenų fermentų aktyvumas daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, taip pat ir kartu su kitais hepatotoksiais vaistais. Kepenų fermentų aktyvumo stebėjimas pirmąjį gydymo mėnesį turi būti atliekamas kartą per savaitę, po to 6 mėnesius – kas mėnesį. Nustačius padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą, kuris viršija VNR mažiau kaip 3 kartus, turi būti atliekamas detalesnis kepenų funkcijos stebėjimas, o paros dozė turi būti sumažinta mažiausiai 200 mg. Jei kepenų fermentų aktyvumas viršija VNR daugiau kaip 3 kartus, ketokonazolo vartojimas turi būti nutrauktas nedelsiant ir turi būti nepradėtas vartoti dar kartą dėl sunkaus kepenų toksiškumo pavojaus.

Antinksčių nepakankamumas

Antinksčių nepakankamumas gali pasireikšti pacientams, vartojantiems ketokonazolą be kortikosteroidų pakaitalo (tik blokuojamasis metodas) arba jeigu taikomas nepakankamas pakeičiamasis gydymas gliukokortikoidais (pacientams, kurie buvo gydyti taikant blokavimo ir pakeitimo režimą). Stebėkite ir informuokite pacientus apie požymius ir simptomus, susijusius su hipokortikalizmu (pvz., silpnumas, nuovargis, anoreksija, pykinimas, vėmimas, hipotenzija, hiperkalemija, hiponatremija, hiperkalemija arba hipoglikemija). Antinksčių nepakankamumas gali būti nustatytas atliekant periodinius klinikinius įvertinimus ir matuojant kortizolio kiekį plazmoje ar serume arba seilėse. Antinksčių nepakankamumo atveju gydymas ketokonazolu turi būti laikinai nutrauktas arba sumažinta jo dozė ir, prireikus pridėtas pakeičiamasis gydymas kortikosteroidais.

Vaikų populiacija

Paaugliams hepatotoksiškumo dažnis gali būti didesnis nei suaugusiesiems. Literatūroje nurodyta, kad iš 24 pacientų vaikų, gydytų ketokonazolu, dviem išsivystė sunkus hepatotoksiškumas. 14 metų amžiaus mergaitei, sirgusiai Kušingo liga, gydytai ketokonazolu 200 mg du kartus per parą, po mėnesio pasireiškė gelta, karščiavimas, anoreksija, pykinimas ir vėmimas. Ketokonazolo vartojimas buvo nutrauktas, bet pacientės būklė greitai pablogėjo ir ji mirė. 17 metų mergina, sirgusi antinksčių karcinoma su metastazėmis kepenyse, buvo gydyta 1200 mg ketokonazolo paros doze ir jos kepenų funkcijos tyrimai pasikeitė po 22 parų. Nutraukus ketokonazolo vartojimą, normalus kepenų fermentų aktyvumas atsistatė po 3 savaitių (5.1 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra žinomo priešnuodžio ketokonazolui. Maksimali paros dozė, vartota Kušingo sindromui gydyti, buvo 1600 mg.

Atsitiktinio perdozavimo atveju gydymą sudaro palaikomosios priemonės. Prarijus pirmąją valandą gali būti atliktas skrandžio plovimas. Nusprendus, kad tai yra naudinga, gali būti duota aktyvintos anglies.

Esant antinksčių nepakankamumo požymiams, papildomai prie bendrųjų priemonių naudojamų vaistiniame preparate pašalinti ir sumažinti jo absorbciją, visų pirma reikia suleisti 100 mg hidrokortizono dozę kartu su fiziologinio tirpalo ir gliukozės infuzija. Gali būti reikalingas atidus stebėjimas: kelias paras reikės stebėti kraujospūdį ir skysčio bei elektrolitų balansą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – SISTEMISKAI VEIKIANTYS KORTIKOSTEROIDAI, Antikortikosteroidai, ATC kodas – H02CA03.

Veikimo mechanizmas

Ketokonazolas stipriai slopina steroidogenezę. Ketokonazolas yra imidazolo darinys, kuris stipriai slopina kortizolio sintezę, atsiradusią iš jo gebėjimo slopinti tam tikrus citochromo P450 fermentus antinksčių liaukose. Ketokonazolas visų pirma slopina 17 α -hidroksilazės aktyvumą, bet taip pat slopina 11-hidroksilinimo etapus, o didesnėmis dozėmis – cholesterolio šoninę grandinę skaldantį fermentą. Taigi ketokonazolas slopina kortizolio ir aldosterono sintezę. Ketokonazolas taip pat yra stiprus androgenų sintezės inhibitorius, slopinantis C17-20 liazės aktyvumą antinksčiuose bei Leidigo ląstelėse.

Be antinksčių blokavimo poveikio, ketokonazolas taip pat gali tiesiogiai veikti Kušingo liga sergančių pacientų kortikotropines naviko ląsteles.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ketokonazolo veiksmingumas ir saugumas gydant dėl bet kokios priežasties atsiradusį Kušingo sindromą buvo aprašytas įvairiuose publikuotuose retrospektyviniuose tyrimuose, ambulatorinių kortelių analizėse ir klinikinių atvejų aprašymuose. Kortizolio lygių kontrolė, tiek serume ar plazmoje arba šlapime, buvo naudojama vertinant gydymo veiksmingumą, kartu įvertinus Kušingo sindromo klinikinius simptomus. Daugiau kaip 800 pacientų buvo gydyti ketokonazolu taikant įvairios trukmės bei pobūdžio gydymą. Maždaug 200 pacientų buvo gydyti ilgiau kaip 6 mėnesius ir kai kurie iš jų buvo gydyti kelius metus.

Laisvojo kortizolio lygis paros šlapime (angl. *urinary free cortisol*, UFC) sunormalėjo maždaug 50 % ketokonazolo vartojusių pacientų. Atsakas skyrėsi nuo 43 iki 80 %, priklausomai nuo tyrimų ir atsakui apibrėžti taikytų kriterijų. Vartojant ketokonazolą apie 75 % pacientų UFC lygis sumažėjo daugiau kaip 50 %, lyginant su kiekiu iki gydymo pradžios.

Kombinuotas gydymas

Ketokonazolas buvo vartotas tiek taikant gydymą vienu vaistiniu preparatu, tiek derinant su kitais vaistiniais preparatais, dažniausiai metiraponu, sunkesne liga sergantiems pacientams arba tiems, kuriems atsakas į vieną veikliąją medžiagą buvo nepilnas, arba kuriems reikėjo sumažinti bent vieno vaistinio preparato dozę dėl toleravimo pagerinimo. Ketokonazolas taip pat buvo vartotas taikant kitus gydymo metodus, įskaitant chirurginę intervenciją ir hipofizio švitinimą. Bendrai, buvo nustatyta, kad ketokonazolas yra veiksmingas

vaistinis preparatas normalizuojant kortizolio lygį visais Kušingo sindromo atvejais ir, gydymas ketokonazolu, jeigu toleruojamas, gali būti taikomas ilgą laiką.

„Pabėgimo“ fenomenas

Maždaug 10–15 % ketokonazolu gydytų pacientų pasireiškė „pabėgimo“ fenomenas, sustiprinantis ilgalaikio klinikinio ir biocheminio šių pacientų stebėjimo poreikį. Šio fenomeno atveju gali prireikti dar padidinti dozę, kad kortizolio kiekis liktų normalus.

Vartojimas Kušingo ligos atveju

Literatūroje pateikiami 535 Kušingo liga sergančių pacientų, gydytų ketokonazolu, duomenys ir 13 atskirų klinikinių atvejų aprašymai. Kai kuriuose Prancūzijos centruose atlikto retrospektyviojo tyrimo metu nuo 1995 iki 2012 m. buvo stebima 200 Kušingo liga sergančių pacientų. Paskutinio vizito metu buvo patikrinti 78 pacientai (49,3 %), 37 pacientams (23,4 %) atlikta dalinis patikrinimas ir UFC sumažėjo mažiausiai 50 % sumažinus UFC (be normalizavimo atvejų), o 43 pacientų (27,2 %) UFC lygis nepasikeitė. Paskutinio stebėjimo vizito metu klinikiniai požymiai pagerėjo 74 / 134 pacientų (55,2 %), hipertenzija – 36 / 90 pacientų (40), hipokalemija – 10 / 26 pacientų (38,4 %), o cukrinis diabetas – 23 / 39 pacientų (59 %).

Vartojimas ektopinio adrenokortikotropinio hormono (AKTH) sindromo atveju

Buvo peržiūrėti 91 paciento, sergančio ektopiniu AKTH sindromu, gydytų ketokonazolu, duomenys ir 18 atskirų klinikinių atvejų aprašymų. Kanadoje atlikto tyrimo metu iš 12 vertinamų pacientų (iš 15), 10-čiai pasireiškė laisvojo kortizolio lygio paros šlapime sumažėjimas, bet tik penki visiškai pasveiko taikant nuo 400 iki 1200 mg ketokonazolo paros dozes. Klinikinis pagerėjimas hipokalemijos, metabolinės alkalozės, cukrinio diabeto ir hipertenzijos atveju pasireiškė net nesant visiško hormoninio atsako.

Vartojimas su AKTH nesusijusio Kušingo sindromo atveju

Literatūroje pateikiami 17 pacientų su antinksčių augliais ir 2 pacientų su pagrindine mazgine adrenokortikoidų hiperplazija (MAH), gydytų ketokonazolu, duomenys ir 17 pacientų su gerybiniais arba piktybiniais augliais arba MAH atskirų klinikinių atvejų aprašymų, ir 2 *McCune Albright* sindromu sergančių vaikų pacientų klinikinių atvejų aprašymai. Pradėjus gydymą daugeliui pacientų buvo stebėtas klinikinių simptomų pagerėjimas. Tačiau pacientams su antinksčių žievės karcinoma kai kuriais atvejais hiperkortikalizmo pagerėjimas buvo ribotas.

Vaikų populiacija

Literatūroje pateikiami duomenys apie 24 pacientus vaikus, sergančius endogeniniu Kušingo sindromu, gydytus ketokonazolu, 16 iš jų buvo vyresni nei 12 metų, o 8 – jaunesni nei 12 metų.

Gydant ketokonazolu pacientus vaikus daugeliu atvejų pavyko normalizuoti laisvojo kortizolio lygį paros šlapime ir pagerinti klinikinę būklę, įskaitant augimo greičio ir lytinių liaukų funkcijos atsistatymą, kraujospūdžio, Kušingo sindromo požymių ir svorio mažėjimo normalizavimą. Vyresniems kaip 12 metų paaugliams vartotos dozės buvo panašios į dozes, Vartotas suaugusiems pacientams, sergantiems endogeniniu Kušingo sindromu.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ketokonazolas yra silpna dvibazė veiklioji medžiaga, todėl jai iširti ir absorbuoti reikalinga rūgštis. Didžiausios koncentracijos plazmoje vidurkis, siekiantis maždaug 3,5 µg/ml pasiekiamas per 1–2 val., su maistu išgėrus vieną 200 mg dozę.

C_{max} ir AUC didėja daugiau nei proporcingai dozei. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo pranešta apie vidutinę didžiausios koncentracijos vertę, lygią 1,7–15,6 µg/ml viso per parą suvartojant 200–1200 mg dozes.

Pasiskirstymas

In vitro, maždaug 99 % veikliosios medžiagos jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albumino frakcija. Ketokonazolas plačiai pasiskirsto audiniuose; tačiau tik nereikšminga ketokonazolo dalis pasiekia stuburo smegenų skystį.

Biotransformacija

Ketokonazolas didele apimtimi metabolizuojamas į didelį kiekį neaktyvių metabolitų. *In vitro* tyrimų metu buvo nustatyta, kad CYP3A4 yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis ketokonazolo metabolizme.

Nustatyti pagrindiniai metaboliniai keliai yra oksidacija ir imidazolo bei piperazino žiedų degradavimas, oksidacinis O-dealkilinimas ir aromatinis hidroksilinimas.

Ketokonazolas yra stiprus CYP3A4 ir P-gp inhibitorius. Neįrodyta, kad ketokonazolas indukuotų savo metabolizmą.

Eliminacija

Šalinimas iš plazmos yra dvifazis su 2 valandų pusinės eliminacijos laiku per pirmąsias 10 valandų ir 8 valandas po to. Kuo didesnė dozė ir ilgesnis gydymas, tuo ilgesnis ketokonazolo pusinės eliminacijos laikas. Taikant > 400 mg paros dozes buvo pranešta apie 3–10 valandų pusinės eliminacijos laiką. Apie 13 % dozės išskiriama su šlapimu, iš kurių 2–4 % nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Pagrindinis eliminacijos būdas yra per tulžį į virškinimo traktą.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Remiantis ribotais duomenimis, ketokonazolo 5–10 mg/kg paros dozių farmakokinetikos parametrai (AUC, C_{max} ir pusinės eliminacijos), atitinkantys maždaug kasdienes 200–800 mg dozes, yra panašūs vaikų ir suaugusiųjų populiacijoms.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkciją sutrikusi, ir sveikiems asmenims ketokonazolo farmakokinetika reikšmingai nesiskyrė.

Senyvi pacientai

Formaliai amžiaus įtaka ketokonazolo farmakokinetikai neįvertinta. Nėra duomenų, rodančių, kad šiai populiacijai reikalingas specifinis dozės priderinimas.

In vitro gauti duomenys rodo, kad ketokonazolas yra stiprus OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 ir OCT2 bei mažesniu laipsniu OAT1 ir BSEP inhibitorius. Negalima paneigti šių įvairių nešiklių slopinimo esant kliniškai reikšmingoms ketokonazolo koncentracijoms..

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinis ketokonazolo profilis nustatytas remiantis ilgalaikių tyrimų, atliktų su žiurkėmis ir šunimis, duomenimis.

Žiurkėms buvo nustatytas kaulų trapumas ir kojų lūžiai, bet kitoms rūšims tai nepasireiškė.

Atitinkamai farmakologiniam ketokonazolo poveikiui, žiurkėms ir šunims buvo nustatytas poveikis antinksčiams ir lytinėms liaukoms.

Po kartotinio ketokonazolo vartojimo žiurkėms ir šunims buvo nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir histologiniai kepenų pokyčiai, pasireiškę nuo dozės priklausančiu lipofuscino kaupimusi hepatocituose.

Elektrofiziologinių tyrimų metu nustatyta, kad ketokonazolas slopina greitai aktyvinantį širdies uždelstos išlyginančiosios kalio srovės komponentą, prailgina veikimo potencialo trukmę ir gali pailginti QT intervalą. Tačiau šunims 12 mėnesių taikant dozes iki 40 mg/kg, EKG pokyčių nenustatyta.

Ketokonazolo genotoksiškumas *in vitro* ir *in vivo* nepasireiškė. Tačiau genotoksinis poveikis nebuvo tinkamai apibrėžtas siūlomam dozavimo režimui gydant endogeninį Kušingo sindromą. Ketokonazolas nėra kancerogeniškas.

Reprodukcijos tyrimų duomenimis, ketokonazolas paveikė patinų ir patelių vaisingumą. Dėl 25 mg/kg ir didesnių dozių žiurkių ir šunų patinams atsirado spermės anomalijų ir sumažėjo žiurkių patinų vaisingumas. Ketokonazolo dozės iki 40 mg/kg nedarė įtakos žiurkių patelių vaisingumui, tačiau 75 mg/kg ir didesnės dozės sumažino vaikingumą ir implantacijos vietų skaičių. 80 ir 160 mg/kg dozės slopino nesubrendusių žiurkių ovuliaciją. Įrodytas 40 mg/kg paros ir didesnių ketokonazolo dozių embriotoksinis ir teratogeninis poveikis žiurkėms ir triušiams. Nustatyti teratogeniniai pokyčiai daugiausiai buvo skeleto anomalijos, įskaitant nesuaugusį gomurį, brachidaktiliją, ektrodaktiliją ir sindaktiliją. Žiurkių jaunikliams, pradedant nuo 21-os paros, 30 parų trukmės gydymas uždelė lytinį brendimą. Negalima paneigti poveikio žmogaus reprodukcijai.

Tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ir jūrų kiaulytėmis, kurių metu gyvūnams buvo duodama ³H-ketokonazolo, duomenys rodo, kad ketokonazolas prasiskverbia pro placentą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kukurūzų krakmolai
Laktozė monohidratas
Povidonas
Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 tablečių.
Pakuotėje yra 60 tablečių (6 lizdinės plokštelės po 10 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

08038 Barcelona
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

ES/1/14/965/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. lapkričio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. jūliją 31 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJU**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas. (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): įvairiose šalyse veikiantis stebėjimo registras, skirtas rinkti Kušingo sindromu sergančių pacientų, vartojusių ketokonazolą (kur įmanoma, pageidautina naudoti esamą Europos Kušingo sindromu sergančių pacientų registrą (ERCUSYN), klinikinę informaciją, siekiant įvertinti vaistinio preparato vartojimo ribas ir dokumentais pagrįsti saugumą (pvz., hepatotoksiškumą, KT pailgėjimą) ir ketokonazolo veiksmingumą	Pateikti kasmet

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletės
ketokonazolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg ketokonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

ES/1/14/965/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ketoconazole Esteve

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletės
ketokonazolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletės ketokonazolas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ketoconazole Esteve ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ketoconazole Esteve
3. Kaip vartoti Ketoconazole Esteve
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ketoconazole Esteve
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ketoconazole Esteve ir kam jis vartojamas

Ketoconazole Esteve yra vaistas, kurio sudėtyje yra veiklioji medžiaga ketokonazolas su antikortikosteroidiniu poveikiu. Jis vartojamas endogeniniam Kušingo sindromui (kai organizmas gamina per daug kortizolio) gydyti suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams.

Kušingo sindromą sukelia padidėjęs hormono, vadinamo kortizoliu, kurį gamina antinksčiai, kiekis. Ketoconazole Esteve gali blokuoti už kortizolio sintezę atsakingų fermentų veiklą, todėl jis gali sumažinti per didelę kortizolio, kurį gamina jūsų organizmas, koncentraciją ir susilpninti Kušingo sindromo simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ketoconazole Esteve

Ketoconazole Esteve vartoti negalima:

- jeigu yra alergija ketokonazolui ir (arba) bet kuriam imidazolo grupės priešgrybeliniam vaistui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei turite kepenų veiklos sutrikimų;
- jei esate nėščia;
- jei žindote;
- jei jums buvo diagnozuotas širdies ritmo sutrikimas;
- jei vartojate bet kurio iš šių vaistų:
 - kai kurių vaistų, skirtų mažinti cholesterolio kiekiui kraujyje: simvastatino, atorvastatino, lovastatino;

- kai kurių širdžiai skirtų vaistų: epleronono, dronedarono, dizopiramido, felodipino, nizoldipino, ranolazino;
- kai kurių vaistų, skirtų maliarijai gydyti: chinino, halofantrino;
- kai kurių vaistų, skirtų sunkiems psichikos sutrikimams ir sunkiai depresijai gydyti: pimozido, sertindolo, lurazidono, kvetiapino;
- kai kurių vaistų nuo alergijos: mizolastino;
- dabigatrano – vaisto, vartojamo kraujo krešulių susiformavimo prevencijai;
- kai kurių vaistų, padedančių užmigti ir sumažinti nerimą: triazolamo, alprazolamo, midazolamo (geriamojo);
- kai kurių vaistų nuo migrenos priepuolių: dihidroergotamino, ergometrino (ergonovino) ergotamino ir metilergometrino (metilergonovino);
- kai kurių vaistų, vartojamų sergant vėžiu: irinotekano, everolimuzo;
- sirolimuzo: vartojamo apsaugoti, kad organizmas neatmestų persodinto inksto;
- tolaptano, vartojamo sergant tam tikra liga, vadinama „sutrikusios antidiuretinio hormono sekrecijos sindromu“;
- vardenafilio, skirto vyresniems kaip 75 metų vyrams – vaisto, skirto suaugusių vyrų erekcijos sutrikimams gydyti;
- kai kurių vaistų, skirtų gydyti nuo ŽIV: sakvinaviro ir ritonaviro derinio, sakvinaviro;
- kai kurių vaistų, skirtų ilgalaikiam (lėtiniam) hepatitui C (kepenis pažeidžiančios infekcinės ligos, kurią sukelia hepatito C virusas) gydyti: paritapreviro / ombitasviro (ritonaviro)
- metadono: vaisto, skirto priklausomybei nuo narkotikų gydyti;
- inkstų sutrikimų turintiems pacientams:
 - kolchicino - vaisto podagrai gydyti;
 - fezoterodino ir solifenacino: vaistų, skirtų šlapimo pūslės aktyvumo padidėjimo simptomams lengvinti;
 - telitromicino ir klaritromicino: vaistų, vartojamą infekcijoms gydyti.

Nevartokite Ketoconazole Esteve, jei kuris nors iš aukščiau nurodytų punktų jums tinka. Jeigu abejojate, prieš vartodami Ketoconazole Esteve pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ketoconazole Esteve.

Kepenų nepakankamumas

Jei anksčiau sirgote kepenų liga, pasikalbėkite su gydytoju. Turite žinoti, kad prieš pradėdant šį gydymą reguliariai bus atliekami jūsų kepenų fermentų aktyvumo tyrimai, kartą per savaitę pirmąjį mėnesį po Ketoconazole Esteve vartojimo pradžios, po to kas mėnesį 6 mėnesių laikotarpiu dėl sunkaus kepenų toksiškumo pavojaus. Po to, jei jūsų gydytojas padidins kasdienę ketokonazolo dozę, jie vėl bus patikrinti.

Turite nutraukti gydymą ir nedelsiant susisiekti su savo gydytoju, jei pasijusite prastai arba patirsite šiuos simptomus: apetito nebuvimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, gelta, pilvo skausmas arba tamsus šlapimas.

Specifinis dozavimo metodas

Jei kartu su gydymu Ketoconazole Esteve jums taikoma pakeičiamoji gliukokortikoidų terapija, jūsų gydytojas turi jus informuoti kaip pritaikyti pakeičiamosios gliukokortikoidų terapijos dozę, jeigu patiriate stresą, jums atliekama operacija arba užsikrečiate infekcija. Be to, jums turi būti duota skubios pagalbos kortelė ir skubios pagalbos gliukokortikoidų rinkinys.

Antinksčių funkcija

Jūsų antinksčių funkcija bus stebima reguliariais intervalais, nes tai yra standartinė Kušingo sindromo gydymo priežiūra ir dėl to, kad gydymo metu gali atsirasti antinksčių nepakankamumas. Jūs turite nedelsiant susisiekti su savo gydytoju, jei pajuntate šiuos simptomus: silpnumą, nuovargį, apetito nebuvimą, pykinimą, vėmimą arba žemą kraujospūdį.

Širdies liga

Ketoconazole Esteve gali pakeisti jūsų širdies ritmą – tai gali būti rimta. **Nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją, jei gydymo metu pajuntate palpitacijas arba neregulių širdies ritmą.**

Gretutiniai uždegiminių arautoimuninių sutrikimai

Jei jus vargina autoimuninis sutrikimas, pasakykite gydytojui, jūs būsite atidžiai prižiūrimi.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dėl duomenų šiems pacientams trūkumo šio vaisto nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Ketoconazole Esteve

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. **Yra tam tikrų vaistų, kurie turi būti nevartojami su Ketoconazole Esteve (žr. 2 skyrių).** Jei vartojate Ketoconazole Esteve su kitais vaistais, pasiteiraukite išsamesnės informacijos gydytojo arba vaistininko.

Vaistai, kurie gali sąveikauti su Ketoconazole Esteve:

- pasireotidas, kitas vaistas vartojamas gydyti nuo kitų Kušingo sindromo formų, nes pacientams, kuriems yra širdies sutrikimų, jis gali sukelti sunkų šalutinį poveikį;
- geriamieji vaistai, apsaugantys nuo krešulių susiformavimo: rivaroksabanas, apiksabanas, edoksabanas, cilostazolas, varfarinas ir kiti kumarino tipo vaistai;
- vaistai gydyti nuo ŽIV: maravirokas, indinaviras, nevirapinas, ritonaviras;
- kai kurie vaistai, vartojami sergant vėžiu, pvz., žiemės alkaloidai, busulfanas, docetakselis, erlotinibas, imatinibas, dasatinibas, sunitinibas, lapatinibas, nilotinibas, borteomibas, paklitakselis, vinkristinas, vinblastinas, kabozantinibas, dabrafenibas, kabazitakselis, krizotinibas, ibrutinibas;
- kai kurie vaistai, vartojami gydyti nuo infekcijų: rifabutinas, telitromicinas, rifampicinas, izoniazidas, klaritromicinas, izavukonazolas;
- kai kurie vaistai nuo diabeto: repaglinidas, saksagliptinas, tolbutamidas;
- kai kurie vaistai gydyti nuo psichikos sutrikimų: buspironas, aripirazolas, haloperidolas, reboksetinas, risperidonas;
- kai kurie širdžiai skirti vaistai – verapamilis, digoksinas, nadololis, aliskirenas;
- kai kurie vaistai nuo traukulių: karbamazepinas, fenitoinas;
- kai kurie gliukokortikoidai – budezonidas, flutikazonas, deksametazonas, metilprednizolonas, ciklezonidas;
- kai kurie stiprūs nuskausminamieji vaistai (narkotinės medžiagos) – alfentanilis, fentanilis, buprenorfinas (injekcijos ir po liežuviu), oksikodonas;
- kai kurie vaistai, vartojami nuo pykinimo ir vėmimo: domperidonas, aprepitantas;
- naloksegolis (vaistas, skirtas nuo vidurių užkietėjimo, ypač sukkelto stiprių nuskausminamųjų vaistų);
- solifenacinas, fezoterodinas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi;
- kiti: sildenafilis, tolterodinas, mitotanas, prazikvantelis, eletriptanas, salmeterolis, bozentanas, midazolamas (injekcijomis), tadalafilis, vardenafilis, temsirolimuzas, cinakalcetas, takrolimuzas, ebastinas, ciklosporinas, kolchicinas.

Pavartoję Ketoconazole Esteve ne trumpiau kaip 2 valandas nevartokite skrandžio rūgštingumą mažinančių (pvz., aliuminio hidroksido) ar kitų vaistų nuo rūgščių sutrikusio virškinimo (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Ketoconazole Esteve ir alkoholis

Gydymo ketokonazolu metu alkoholio turi būti nevartojama.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nevartokite šio vaisto nėštumo metu. Jeigu esate nėščia ar žindote kūdikį, įtariate, jog esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šio vaisto pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vartojant Ketoconazole Esteve vaiko žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Buvo pranešta apie galvos svaigimą arba mieguistumą gydymo Ketoconazole Esteve metu. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu patiriate šiuos simptomus.

Ketoconazole Esteve sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą..

3. Kaip vartoti Ketoconazole Esteve

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti endokrinologijos specialistai.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas ištirs jūsų kraują prieš gydymo pradžią ir gydymo laikotarpiu reguliariai jį tirs, kad aptiktų visus galimus nenormalumus ir išmatuotų kortizolio lygį. Dozė bus pritaikyta jūsų būklei, siekiant atkurti normalų kortizolio lygį.

Rekomenduojama pradinė dozė paprastai yra 600 mg per parą, vartojama per burną (3 tabletės per parą, kurios išgeriamos per 3 kartus tarp gėrimų darant pertrauką). Norint atkurti normalų kortizolio lygį gali tekti kasdien vartoti dozę nuo 400 mg (2 tablečių) iki 1200 mg (6 tablečių), geriant 2–3 atskiromis dozėmis.

Ką daryti pavartojus per didelę Ketoconazole Esteve dozę

Jei išgėrėte didesnę Ketoconazole Esteve dozę nei skirta, turite nedelsiant kreiptis į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Ketoconazole Esteve

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jei pamiršote pavartoti vieną dozę, išgerkite ją kai tik prisimenate. Po to laikykitės įprasto grafiko kaip nurodyta. Nekeiskite skirtos dozės patys.

Nustojus vartoti Ketoconazole Esteve

Jei nutraukiate gydymą Ketoconazole Esteve, jūsų kortizolio kiekis gali vėl padidėti ir simptomai pasireikšti iš naujo. Todėl nenutraukite Ketoconazole Esteve vartojimo, jei to nenurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti sunkus. Retais atvejais gali atsirasti kepenų veiklos sutrikimų (mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių).

Nutraukite Ketoconazole Esteve vartojimą ir iš karto praneškite savo gydytojui, jeigu patiriate vieną iš šių simptomų:

- ilgai trunkantis stiprus galvos skausmas arba neryškus matymas;
- visiškas apetito nebuvimas (anoreksija);
- svorio sumažėjimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- neįprastas nuovargis arba karščiavimas;
- skrandžio skausmas;
- raumenų silpnumas;
- odos arba akių obuolių pageltimas;
- neįprastai tamsus šlapimas arba pabalusios išmatos.

Dažnai gali pasireikšti antinksčių nepakankamumas ir šis šalutinis poveikis gali būti sunkus. Ketoconazole Esteve gali laikinai sumažinti jūsų antinksčių liaukų gaminamų hormonų (kortizolio) kiekį žemiau normos

ribos, bet gydytojas ištaisys situaciją skirdamas tinkamus hormoninius vaistus arba patikslindamas Ketoconazole Esteve dozę. Jūs turite nedelsiant susisiekti su savo gydytoju, jei patiriate šiuos simptomus: silpnumą, nuovargį, apetito nebuvimą, pykinimą, vėmimą, žemą kraujospūdį.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali paveikti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali paveikti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas.
- Pilvo skausmas.
- Vėmimas.
- Viduriavimas.
- Odos reakcijos (niežulys, išbėrimas).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali paveikti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Alerginės reakcijos, kurios retais atvejais gali būti sunkios.
- Laboratorinių rodmenų pasikeitimas.
- Sumažėjęs trombocitų skaičius.
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Miegoistumas.
- Odos reakcijos (dilgėlinė).
- Plaukų slinkimas.
- Nuovargis.

Labai retas šalutinis poveikis (gali paveikti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- Pireksija (karščiavimas).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Nemiga.
- Nervingumas.
- Alkoholio netoleravimas.
- Apetito praradimas arba padidėjęs apetitas.
- Galvos skausmas.
- Dilgčiojimo arba dūrimo pojūtis.
- Nepakantumas šviesai.
- Kraujavimas iš nosies.
- Dispepsija (suprastėjęs virškinimas).
- Dujų susikaupimas žarnyne.
- Liežuvio spalvos pasikeitimas.
- Burnos džiūvimas.
- Skonio pojūčių iškrypimas.
- Odos paraudimas, išsausėjimas, niežėjimas.
- Jautrumas šviesai (sustiprėjusi reakcija saulės spinduliams: paraudimas, niežėjimas, išbėrimas).
- Mialgija (raumenų skausmas).
- Artralgija (sąnarių skausmas).
- Mėnesinių sutrikimas.
- Azoospermija (sumažėjęs spermatozoidų skaičius).
- Erekcijos sutrikimas.
- Ginekomastija (krūtų audinio padidėjimas vyrams).
- Periferinis pabrinkimas (vandens kaupimasis galūnėse).
- Prasta savijauta.
- Karščio priepuoliai.
- Laikinas organizmo gaminamo testosterono, vyriškojo hormono (androgeno), kuris daugiausiai gaminamas sėklidėse, sumažėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai, naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ketoconazole Esteve

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po “Tinka iki/EXP” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ketoconazole Esteve sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ketokonazolas. Kiekvienoje tabletėje yra 200 miligramų ketokonazolo.
- Pagalbinės medžiagos yra kukurūzų krakmolos, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių), povidonas, mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas

Ketoconazole Esteve išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ketoconazole Esteve tiekiamas pakuotėse po 60 tablečių.

Tabletė yra nuo balkšvos iki šviesiai kreminės spalvos, apskrita, 10 mm skersmens, išgaubta abiejose pusėse.

Registruotojas

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

Gamintojas

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 avenue du Midi
63800 Courron d’Auvergne
Prancūzija

arba

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.