

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg ketokonazola (ketoconazole).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 19 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Gandrīz balta vai gaišas krēmkrāsas, apaļa, diametrs 10 mm, abpusēji izliekta.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ketoconazole Esteve ir indicēts endogēna Kušinga sindroma ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem pēc 12 gadu vecuma.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi endokrinoloģijā un internajā medicīnā, kuriem ir pieejams atbilstošs aprīkojums bioķīmisko atbildreakciju novērošanai, jo deva jāpielāgo pacienta terapeitiskajām vajadzībām, pamatojoties uz kortizola koncentrācijas normalizēšanos.

Devas

Sākums

Sākumā ieteicamā deva pieaugušajiem ir 400–600 mg dienā, lietojot iekšķīgi divās vai trīs reizes devās ēdienreīzu laikā, un šo devu var strauji palielināt līdz 800–1200 mg dienā, lietojot divās vai trīs reizes devās.

Ārstēšanas sākumā ik pēc dažām dienām vai nedēļām jānosaka brīvā kortizola koncentrācija urīnā 24 stundu periodā.

Devas pielāgošana

Ketokonazola dienas deva periodiski individuāli jāpielāgo ar mērķi normalizēt brīvā kortizola koncentrāciju urīnā un/vai kortizola koncentrāciju plazmā.

- Ja brīvā kortizola līmenis urīnā un/vai kortizola līmenis plazmā ir virs normas, var apsvērt devas palielināšanu par 200 mg dienā ik pēc 7 līdz 28 dienām, kamēr vien tāda deva ir pacientam panesama;

- Normālas kortizola koncentrācijas atjaunošanai var būt nepieciešama balstdeva no 400 mg dienā līdz maksimālajai devai 1200 mg dienā, lietojot perorāli 2 līdz 3 dalītu devu veidā. Lielākajā daļā publikāciju balstdeva bija no 600 mg dienā līdz 800 mg dienā;
- Kad noteikta ketokonazola efektīvā deva, brīvā kortizola koncentrāciju urīnā un/vai kortizola koncentrāciju plazmā var noteikt ik pēc 3 līdz 6 mēnešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Virsnieru mazspējas gadījumā un atkarībā no notikuma smaguma ketokonazola deva jāsamazina vismaz par 200 mg dienā vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un/vai jāpievieno kortikosteroīdu terapija, līdz notikums izzudis. Pēc tam var atsākt ketokonazola lietošanu mazākā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Ja vēlamas izmaiņas terapijas stratēģijā (piem., ķirurģiska ārstēšana), ārstēšanu ar ketokonazolu var pārtraukt strauji, un nav vajadzīga pakāpeniska devas samazināšana.

Aknu darbības uzraudzība

Pirms ārstēšanas sākuma obligāti:

- jānosaka aknu enzīmu (AsAT, AlAT, gammaGT un sārmainās fosfatāzes) un bilirubīna koncentrācija;
- jāinformē pacienti par hepatotoksicitātes risku, arī par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu sazināties ar ārstu sliktas pašsajūtas gadījumā vai ja rastos tādi simptomi kā anoreksija, slikta dūša, vemšana, nogurums, dzelte, vēdersāpes vai tumšs urīns. Ja rodas tādi simptomi, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jānosaka aknu funkcionālie rādītāji.

Ketokonazola zināmās toksicitātes dēļ ārstēšanu ar to nedrīkst sākt pacientiem, kuriem aknu enzīmu līmenis vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā

- Jānodrošina rūpīga klīniskā novērošana.
- Bieži jānosaka aknu enzīmu (AsAT, AlAT, gamma GT un sārmainās fosfatāzes) un bilirubīna koncentrācija:
 - o reizi nedēļā viena mēneša garumā pēc ārstēšanas sākuma;
 - o pēc tam 6 mēnešus reizi mēnesī;
 - o reizi nedēļā viena mēneša garumā pēc katras devas palielināšanas reizes.

Ja ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis, bet tas nepārsniedz normas augšējo robežvērtību vairāk nekā 3 reižu, biežāk jānosaka aknu funkcionālie rādītāji un dienas deva jāsamazina vismaz par 200 mg.

Ja ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis un tas 3 vai vairāk reižu pārsniedz normas augšējo robežvērtību, smagas hepatotoksicitātes riska dēļ ketokonazola lietošana nekavējoties jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt. Ja rodas klīniski hepatīta simptomi, ketokonazola lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ilgstošas ārstēšanas gadījumā (vairāk nekā 6 mēneši):

Lai gan hepatotoksicitāti parasti novēro ārstēšanas sākumā un pirmo sešu ārstēšanas mēnešu laikā, jāveic aknu enzīmu monitorings saskaņā ar medicīniskiem kritērijiem. Piesardzības apsvērumu dēļ devas palielināšanas gadījumā pēc pirmajiem sešiem ārstēšanas mēnešiem vienu mēnesi jāatkārto aknu enzīmu pārbaudes reizi nedēļā.

Devu shēmas balstterapijā

Turpmāko balstterapiju var īstenot vienā no diviem veidiem:

- Tikai bloķēšanas shēma: var turpināt lietot ketokonazola balstdevu, kā aprakstīts iepriekš;
- Bloķēšanas un aizvietošanas shēma: ketokonazola balstdeva jāpalielina vēl par 200 mg un jāpievieno vienlaicīga kortikosteroīdu aizstājterapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Dati par ketokonazola lietošanu pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir ierobežoti, bet nav pierādījumu, kas liecinātu, ka šādiem pacientiem būtu nepieciešama īpaša devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lai gan dati ir ierobežoti, pacientiem ar nieru mazspēju ketokonazola farmakokinētika būtiski neatšķiras no farmakokinētikas veseliem indivīdiem, un īpaša devas pielāgošana šajā populācijā nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Ketokonazols ir kontrindicēts pacientiem ar akūtiem vai hroniskiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Šīs zāles nedrīkst sākt lietot pacientiem, kuriem aknu enzīmu līmenis vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību.

Pediatriskā populācija

Ketoconazole Esteve drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta. Pašreiz pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nav iespējams,

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- paaugstināta jutība pret jebkurām imidazola grupas pretsēnīšu zālēm;
- akūta vai hroniska aknu slimība un/vai ja aknu enzīmu koncentrācija vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu);
- grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- Iedzimts vai apstiprināts iegūts QTc intervāla pagarinājums;
- Vienlaicīga ārstēšana ar jebkurām no tālāk minētajām zālēm, kurām iespējama mijiedarbība un kuras varētu izraisīt iespējami dzīvībai bīstamas blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu):
 - o HMG-CoA reduktāzes inhibitori (piem., simvastatīns, atorvastatīns un lovastatīns), kurus metabolizē CYP3A4, jo ir palielināts skeleta muskuļu toksicitātes, arī rabdomiolīzes, risks;
 - o eplerenons palielināta hiperkaliēmijas un hipotensijas riska dēļ;
 - o vielas, kuru koncentrācija plazmā var būt paaugstināta un kurām piemīt QT intervāla pagarināšanas potenciāls: metadons, dizopiramīds, hinidīns, dronedarbons, pimozīds, sertindols, sahinavīrs (sahinavīrs/ ritonavīrs 1000/ 100 mg divas reizes dienā), ranolazīns, mizolastīns, halofantrīns;
 - o dabigatrans palielināta asiņošanas riska dēļ;
 - o triazolāms, midazolāms perorāli un alprazolāms, jo var būt paildzināta vai pastiprināta sedācija vai elpošanas nomākums;
 - o melnā rudzu grauda alkaloīdi (piem., dihidroergotamīns, ergometrīns (ergonovīns), ergotamīns un metilergometrīns (metilergonovīns), jo ir palielināts ergotisma un citu būtisku vazospastisku blakusparādību risks;
 - o lurazidons;
 - o kvetiapīns, jo ir palielināts toksicitātes risks;
 - o telitromicīns un klaritromicīns pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo ir palielināts hepatotoksicitātes un QT intervāla pagarināšanās risks;
 - o felodipīns, nisoldipīns, jo ir palielināts tūskas un sastrēguma sirds mazspējas risks;
 - o kolhicīns pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo ir palielināts būtisku blakusparādību risks;

- irinotekāns šo zāļu metabolisma izmaiņu dēļ;
- everolīms, sirolīms (zināms arī kā rapamicīns), jo ir paaugstināta šādu zāļu koncentrācija plazmā;
- vardenafilis vīriešiem pēc 75 gadu vecuma, jo ir palielināts blakusparādību risks;
- paritaprevīrs/ombitasvīrs (ritonavīrs) nevēlamo blakusparādību riska dēļ;
- fesoterodīns un solifenacīns pacientiem ar nieru darbības traucējumiem;
- tolvaptāns, ko lieto specifiskas slimības, kuras nosaukums ir "neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms", ārstēšanai.

Iepriekš minētie nav visi savienojumi, kam ir iespējama mijiedarbība ar ketokonazolu un kas var radīt iespējami dzīvībai bīstamas reakcijas.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības monitorings

Visiem pacientiem, kuri lieto ketokonazolu, jāpārbauda aknu enzīmu koncentrācija. Smagas aknu toksicitātes riska dēļ pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Virsnieru funkcijas monitorings

Regulāri jāpārbauda virsnieru darbības rādītāji, jo ārstēšanas laikā var rasties virsnieru mazspēja relatīva kortizola deficīta apstākļos, ko izraisis palielināts glikokortikoīdu patēriņš (piem., stresa, ķirurģiskas operācijas vai infekcijas gadījumā), un/vai pārmērīgas ketokonazola lietošanas gadījumā (pacientiem, kuriem izmanto tikai bloķēšanas shēmu) vai ja ir nepietiekama glikokortikoīdu aizstājterapija (pacientiem, kuriem izmanto bloķēšanas un aizstāšanas shēmu). Vismaz vienu nedēļu pēc ketokonazola terapijas sākuma un periodiski pēc tam jāpārbauda kortizola koncentrācija serumā vai plazmā, un/vai siekalās, un/vai brīvā kortizola koncentrācija urīnā. Ja brīvā kortizola koncentrācija urīnā vai kortizola koncentrācija serumā vai plazmā ir normalizējusies vai tuvu mērķa vērtībai un ir noteikta ketokonazola efektīvā deva, pārbaudes var veikt reizi 3 līdz 6 mēnešos (informāciju par devas pielāgošanu virsnieru mazspējas gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Visi pacienti jānovēro un jāinformē par hipokortizolisma pazīmēm un simptomiem (piem., vājums, nogurums, anoreksija, slikta dūša, vemšana, ķermeņa masas samazināšanās, hipotensija, hiponatriēmija, hiperkaliēmija un/vai hipoglikēmija).

Ja ir klīniskie simptomi, kas liecina par virsnieru mazspēju, jānosaka kortizola koncentrācija un uz laiku jāpārtrauc ketokonazola lietošana vai jāsamazina deva un, ja nepieciešams, jāsāk kortikosteroīdu aizvietošana. Pēc tam var atsākt ketokonazola lietošanu mazākā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bloķēšanas un aizvietošanas shēma

Pacientiem, kuriem izmantota bloķēšanas un aizvietošanas shēma, jāiemāca pielāgot glikokortikoīdu aizstājterapiju stresa apstākļos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turklāt viņiem jāizsniedz karte lietošanai ārkārtas situācijās, un viņi jānodrošina ar glikokortikoīdu komplektu ārkārtas situācijām.

QTc intervāla kontrolēšana

Ieteicams monitorēt ietekmi uz QTc intervālu. EKG jāveic:

- pirms ketokonazola terapijas sākuma,
- vienas nedēļas laikā pēc ārstēšanas sākuma,
- kad tā klīniski nepieciešama pēc tam.

Ja vienlaikus tiek lietots līdzeklis, par kuru ir zināms, ka tas pagarina QTc intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu), ieteicams EKG monitorings.

Kontracepcija

Sievietēm jānodrošina vispusīga informācija par kontracepciju. Minimālā prasība ir, lai reproduktīvā vecuma sievietes izmantotu efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Samazināts kuņģa skābums

Ja ir samazināts kuņģa skābums, ir traucēta zāļu uzsūkšanās. Vismaz 2 stundas pēc ketokonazola lietošanas nedrīkst lietot skābi neitralizējošas zāles (piem., alumīnija hidroksīda preparātus). Pacienti ar ahlorhidriju, piemēram, noteiktiem pacientiem ar AIDS un pacientiem, kuri lieto skābes sekrēciju nomācošus līdzekļus (piem., H2 antagonisti, protonu sūkņa inhibitori), ketokonazola ieteicams lietot kopā ar skābu dzērienu, piemēram, kokakolu vai apelsīnu sulu.

Ja vienlaikus izmantotajai terapijai pievieno vai no tās atņem kuņģa skābi nomācošus līdzekļus, ketokonazola deva jāpielāgo atbilstoši kortizola līmenim.

Iespējamā mijiedarbība ar zālēm

Ketokonazolam piemīt augsts klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības potenciāls.

Ketokonazolu metabolizē galvenokārt CYP3A4. Spēcīgu CYP3A4 enzīmu inducētāju vienlaicīga lietošana var mazināt ketokonazola biopieejamību. Uzsākot ārstēšanu ar ketokonazolu, jāpārskata vienlaikus lietotās zāles, jo ketokonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Ieteikumi par vienlaikus lietoto zāļu lietošanu kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem jāskata šo zāļu aprakstos.

Ketokonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors: ketokonazola izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ pacientiem var spēcīgāk iedarboties vairākas zāles, kuru metabolismā iesaistīta šī enzīmu sistēma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ketokonazols ir arī spēcīgs P-gp inhibitors: ketokonazola izraisītās P-gp inhibīcijas dēļ pacientiem var spēcīgāk iedarboties zāles, kuras ir P-gp substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4 metabolizētās vielas un/vai P-gp substrāti, par kuriem ir zināms, ka tie pagarina QT intervālu, var būt kontrindicēti vai nerekomendēti atkarībā no novērotās vai paredzētās ietekmes ar ketokonazolu (t.i. radot plazmas koncentrācijas, AUC, zāļu C_{max} palielināšanos) un zināmajām terapeitiskajām zāļu darbībām. Dažas kombinācijas var izraisīt palielinātu ventrikulārās tahiaritmijas risku, arī potenciāli letālas aritmijas torsade de pointes rašanos (skatīt 1. tabulu Mijiedarbība un ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu, 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar hepatotoksiskām zālēm

Ketokonazola un citu zāļu, kurām piemīt zināma hepatotoksiska iedarbība (piem., paracetamols), vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo šāda kombinācija var radīt palielinātu aknu bojājumu risku.

Lietošana kombinācijā ar pasireotīdu

Ketokonazola un pasireotīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo šāda kombinācija pacientiem ar zināmiem sirds ritma traucējumiem var izraisīt QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus esošs iekaisums/ autoimūni traucējumi

Ir aprakstīts iekaisuma/ autoimūnu traucējumu paasinājums vai rašanās pēc Kušinga sindroma remisijas, arī pēc ārstēšanas ar ketokonazolu. Pacienti ar Kušinga sindromu un vienlaikus esošu iekaisumu/ autoimūniem traucējumiem pēc kortizola koncentrācijas normalizēšanās, lietojot ketokonazolu, jānovēro.

Alkohols

Pacienti jāiesaka ārstēšanas laikā nelietot alkoholu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Brīdinājums par palīgvielām

Šīs zāles satur laktozi.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga ārstēšana ar zālēm, kuras ketokonazola lietošanas laikā ir kontrindicētas un kuras varētu izraisīt iespējami dzīvībai bīstamas blakusparādības:

- HMG-CoA reduktāzes inhibitori (piem., simvastatīns, atorvastatīns un lovastatīns), jo ir palielināts skeleta muskuļu toksicitātes, arī rabdomiolīzes, risks;
- eplerenons palielināta hiperkaliēmijas un hipotensijas riska dēļ;
- vielas, kuru koncentrācija plazmā var būt paaugstināta un kurām piemīt QT intervāla pagarināšanas potenciāls: metadons, dizopiramīds, hinidīns, dronedarons, pimožīds, sertindols, sahinavīrs (sahinavīrs/ritonavīrs 1000/ 100 mg divas reizes dienā), ranolazīns, mizolastīns, halofantrīns;
- dabigatrans palielināta asiņošanas riska dēļ;
- triazolāms, midazolāms perorāli un alprazolāms, jo var būt paildzināta vai pastiprināta sedācija vai elpošanas nomākums;
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piem., dihidroergotamīns, ergometrīns (ergonovīns), ergotamīns un metilergometrīns (metilergonovīns), jo ir palielināts ergotisma un citu būtisku vazospastisku blakusparādību risks;
- lurazidons;
- kvetiapīns, jo ir palielināts toksicitātes risks;
- telitromicīns un klaritromicīns pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo ir palielināts hepatotoksicitātes un QT intervāla pagarināšanās risks;
- felodipīns, nisoldipīns, jo ir palielināts tūskas un sastrēguma sirds mazspējas risks;
- kolhicīns pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo ir palielināts būtisku blakusparādību risks;
- irinotekāns šo zāļu metabolisma izmaiņu dēļ;
- everolīms, sirolīms (zināms arī kā rapamicīns), jo ir paaugstināta šādu zāļu koncentrācija plazmā;
- vardenafils vīriešiem pēc 75 gadu vecuma, jo ir palielināts blakusparādību risks;
- paritaprevīrs/ombitasvīrs (ritonavīrs) nevēlamo blakusparādību riska dēļ;
- fesoterodīns un solifenacīns pacientiem ar nieru darbības traucējumiem;
- tolvaptāns, ko lieto specifiskas slimības, kuras nosaukums ir "neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms", ārstēšanai.

Iepriekš minētie nav visi savienojumi, kam ir iespējama mijiedarbība ar ketokonazolu un kas var radīt iespējami dzīvībai bīstamas reakcijas.

Zāles, kuras ietekmē ketokonazola uzsūkšanos

Zāles, kuras ietekmē kuņģa skābumu, traucē ketokonazola uzsūkšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz ketokonazola metabolismu

Ketokonazolu metabolizē galvenokārt citohroms CYP3A4.

Enzīmus inducējošās zāles, piemēram, rifampicīns, rifabutīns, karbamazepīns, izoniazīds, nevirapīns, mitotāns un fenitoīns, var būtiski mazināt ketokonazola biopieejamību. Ketokonazolu nav ieteicams lietot kopā ar spēcīgiem enzīmu inducētājiem.

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piem., pretvīrusu zāles kā ritonavīrs, ar ritonavīru pastiprināts darunavīrs un ar ritonavīru pastiprināts fosamprenavīrs) var palielināt ketokonazola biopieejamību, un, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar ketokonazolu, jāievēro piesardzība, un pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas virsnieru mazspējas pazīmes un simptomi. Atbilstīgi jāpielāgo ketokonazola deva.

Ketokonazola ietekme uz citu zāļu metabolismu

- Ketokonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors un var inhibēt zāļu, kuras metabolizē šis enzīms, metabolismu. Rezultātā to iedarbība var būt spēcīgāka vai ilgāka, un tas attiecas arī uz blakusparādībām.
- *In vitro* datos ir redzams, ka ketokonazols ir CYP1A2 inhibitors un tas neuzrāda ievērojamu CYP 2A6 un 2E1 inhibēšanu. Pie klīniski piemērotām koncentrācijām vērtībām nevar izslēgt ketokonazola veiktu CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 un 2D6 inhibēšanu.
- Ketokonazols var inhibēt zāļu transportēšanu ar P-gp, kā rezultātā var būt paaugstināta šādu zāļu koncentrācija plazmā.
- *In vitro* pētījumos ketokonazols inhibē BCRP (krūts vēža rezistences proteīns, *Breast Cancer Resistance Protein*). Dati par inhibīciju liecina, ka sistēmiskā līmenī mijiedarbības risku ar BCRP substrātiem nevar izslēgt pie ļoti augstām ketokonazola devām. Tomēr klīniski nozīmīgā koncentrācijā ketokonazols var būt BCRP inhibitors intestinālā līmenī. Ņemot vērā ketokonazola straujo uzsūkšanos, BCRP substrātu lietošana jāatliek uz 2 stundām pēc ketokonazola lietošanas.

1. tabula. Mijiedarbība un ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu.

Tālāk esošajā tabulā sniegta informācija par ketokonazola mijiedarbību ar citām zālēm (pieaugums tiek apzīmēts ar “↑”, samazinājums tiek apzīmēts ar “↓”, izmaiņu neesamība — ar “↔”). Tālāk norādītās mijiedarbības pakāpes nav absolūtās vērtības un var būt atkarīgas no lietotās devas; ir minēti rezultāti pēc 200 mg ketokonazola devas lietošanas, un, lietojot lielāku devu un/vai izmantojot īsākus devu intervālus, var būt paredzama spēcīgāka mijiedarbība. Tālāk dotajā sarakstā nav minētas visas zāles, ar kurām ketokonazols varētu mijiedarboties.

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Paredzamā ietekme uz zāļu koncentrāciju	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Opiātu grupas pretsāpju līdzekļi</i>		
Metadons	Iespējams metadona koncentrācijas plazmā ↑	Kontrindicēta, jo ir palielināts būtisku kardiovaskulāru notikumu, arī QT intervāla pagarinājuma un <i>torsade de pointes</i> vai elpošanas, vai CNS nomākuma risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Buprenorfīns IV un sublingvāli	Buprenorfīns: AUC: ↑ 1,5 reizes C _{max} : ↑ 1,7 reizes	Rūpīgs monitorings. Jāpielāgo buprenorfīna deva.
Alfentanils, fentanils	Iespējams alfentanila un fentanila koncentrācijas ↑ plazmā	Ieteicams rūpīgs blakusparādību (elpošanas nomākums, sedācija) monitorings. Var būt nepieciešams samazināt alfentanila vai fentanila devu.
Oksikodons	Novērots oksikodona koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings. Var pielāgot oksikodona devu.
<i>Antiaritmiski līdzekļi</i>		
Dizopīramīds Hinidīns Dronedarens	Iespējams dizopīramīda un hinidīna koncentrācijas plazmā ↑ Atkārtoti lietotas 200 mg ketokonazola dienas devas izraisīja dronedarona ekspozīcijas palielināšanos 17 reižu	Kontrindicēta būtisku kardiovaskulāru notikumu, arī QT intervāla pagarinājuma, riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns	Iespējams digoksīna koncentrācijas plazmā ↑	Ieteicams rūpīgs digoksīna koncentrācijas monitorings.

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Paredzamā ietekme uz zāļu koncentrāciju	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Antikoagulantu un antiagregantu</i>		
Dabigatrāns	Dabigatrāns: AUC: ↑ 2,6 reizes C _{max} : ↑ 2,5 reizes	Kontrindicēta palielināta asiņošanas riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rivaroksabāns	Rivaroksabāns: AUC: ↑ 2,6 reizes C _{max} : ↑ 1,7 reizes	Nav ieteicama palielināta asiņošanas riska dēļ.
Apiksabāns	Apiksabāns AUC: ↑ 2 reizes C _{max} : ↑ 1,6 reizes	Nav ieteicams palielināta asiņošanas riska dēļ.
Cilostazols	Cilostazols: AUC: ↑ 2,2 reizes Lietojot vienlaicīgi ar ketokonazolu, cilostazola vispārējā farmakoloģiskā aktivitāte palielinās par 35 %.	Rūpīgs monitorings. Kombinācijā ar Ketoconazole Esteve ieteicamā cilostazola deva ir 50 mg divreiz dienā.
Varfarīns un citas kumarīna tipa zāles	Iespējams varfarīna koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings. Ieteicams kontrolēt INR (starptautiskais standartizētais koeficients).
Edoksabāns	AUC: ↑ 1,8 reizes C _{max} : ↑ 1,8 reizes	Edoksabāna deva ir jāsamazina, ja lieto vienlaikus; skatiet edoksabāna zāļu aprakstu.
<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns Fenitoīns	Iespējams karbamazepīna un fenitoīna koncentrācijas plazmā ↑ Paredzams iespējams ketokonazola koncentrācijas plazmā ↓. (CYP3A enzīmu indukcija)	Nav ieteicama. (Skatīt arī "Citu zāļu ietekme uz Ketoconazole Esteve metabolismu").
<i>Pret diabēta līdzekļi</i>		
Repaglinīds	Repaglinīds: AUC: ↑ 1,2 reizes C _{max} : ↑ 1,2 reizes	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama repaglinīda devas pielāgošana.
Saksagliptīns	Saksagliptīns: AUC: ↑ 2,5 reizes C _{max} : ↑ 1,6 reizes Saistīts ar aktīvā metabolīta attiecīgo vērtību samazinājumu.	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama saksagliptīna devas pielāgošana.
Tolbutamīds	Tolbutamīds: AUC: ↑ 1,7 reizes	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama tolbutamīda devas pielāgošana.
<i>Pretinfekcijas līdzekļi</i>		
Rifabutīns Rifampicīns Izoniazīds	Iespējams rifabutīna koncentrācijas plazmā ↑ Paredzams iespējams ketokonazola koncentrācijas plazmā ↓. (CYP3A4 enzīmu indukcija)	Nav ieteicama. (Skatīt arī "Citu zāļu ietekme uz Ketoconazole Esteve metabolismu")
Telitromicīns Klaritromicīns	Telitromicīns: AUC: ↑ 2 reizes C _{max} : ↑ 1,5 reizes	Nav ieteicama. Kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo pastāv QT intervāla pagarināšanās un

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Paredzamā ietekme uz zāļu koncentrāciju	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
	Iespējams klaritromicīna koncentrācijas plazmā ↑	būtisku hepatoloģisku blakusparādību risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Izavukonazols	AUC: ↑ 5 reizes C _{max} : ↑ 1,1 reize	Nav ieteicams izavukonazola blakusparādību paaugstinātā riska dēļ; skatiet izavukonazola zāļu aprakstu
Prazikvantels	Novērots prazikvantela koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama prazikvantela devas pielāgošana.
Zāles pret migrēnu		
Melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, dihidroergotamīns, ergometrīns (ergonovīns), ergotamīns, metilergometrīns (metilergonovīns)	Iespējams melnā rudzu grauda alkaloīdu koncentrācijas plazmā ↑	Kontrindicēta, jo ir palielināts ergotisma un citu būtisku nevēlamu vazospastisku notikumu risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Eletriptāns	Eletriptāns: AUC: ↑ 5,9 reizes C _{max} : ↑ 2,7 reizes	Nav ieteicama.
Pretaudzēju līdzekļi		
Irinotekāns	Irinotekāns: AUC: ↑ 2,1 reizes	Kontrindicēts šo zāļu metabolisma izmaiņu dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Sunitinibs Dazatinibs Lapatinibs Nilotinibs Erlotinibs Dabrafenibs Kabozantinibs	Sunitinibs AUC: ↑ 1,5 reizes C _{max} : ↑ 1,5 reizes Lapatinibs: AUC: ↑ 3,6 reizes Nilotinibs: AUC: ↑ 3,0 reizes Erlotinibs: AUC: ↑ 1,9 reizes C _{max} : ↑ 1,7 reizes Dazatinibs Novērots dazatiniba koncentrācijas plazmā ↑ Dabrafenibs: AUC: ↑ 1,7 reizes C _{max} : ↑ 1,3 reizes Kabozantinibs: AUC: ↑ 1,4 reizes C _{max} : ↔	Nav ieteicama, jo ir palielināts pastiprinātas šādu zāļu ekspozīcijas un QT intervāla pagarināšanās risks.
Ibrutinibs	Ibrutinibs: AUC: ↑ 24 reizes C _{max} : ↑ 29 reizes	Nav ieteicams, jo var palielināt ar ibrutinibu saistīto toksicitāti.
Krizotinibs	Krizotinibs AUC: ↑ 3,2 reizes C _{max} : ↑ 1,4 reizes	Nav ieteicams, jo ir palielināts QT intervāla pagarināšanas risks un būtisku aknu nevēlamu blakusparādību risks. QT pagarināšanas uzraudzība, ja lieto vienlaikus.

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Paredzamā ietekme uz zāļu koncentrāciju	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Bortezomibs Busulfāns Docetaksels Imatinibs Kabazitaksels	Bortezomibs: AUC: ↑ 1,4 reizes Imatinibs: AUC: ↑ 1,4 reizes C _{max} : ↑ 1,3 reizes Novērots docetaksela koncentrācijas plazmā ↑ Iespējams busulfāna koncentrācijas plazmā ↑ Kabazitaksels AUC: ↑ 1,3 reizes	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama visu zāļu devas pielāgošana.
Paklitaksels	Paklitaksels: Lietojot paklitaksela koncentrātu, izmaiņas koncentrācijā plazmā nav konstatētas. Pētījumi ar pie albumīniem saistītām nanodaļiņām nav veikti.	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama paklitaksela devas pielāgošana.
Vinkristīns, vinblastīns (vinca alkaloidi)	Iespējams vinca alkaloidu koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings, jo tā var izraisīt agrāku blakusparādību parādīšanos un/vai smagākas blakusparādības.
Antipsihotiskie, anksiolītiskie un miega līdzekļi		
Triazolāms Alprazolāms Midazolāms perorāli	AUC: novērots ↑ C _{max} : novērots ↑	Kontrindicēta iespējami paildzinātas vai pastiprinātas sedācijas un elpošanas nomākuma riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lurazidons	Lurazidons: AUC: ↑ 9 reizes C _{max} : ↑ 6 reizes	Kontrindicēta palielināta blakusparādību riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pimozīds	Iespējams pimoziāda koncentrācijas plazmā ↑	Kontrindicēta būtisku kardiovaskulāru notikumu, arī QT intervāla pagarinājuma, riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Sertindols	Iespējams sertindola koncentrācijas plazmā ↑	Kontrindicēta palielināta QT intervāla pagarināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kvetiapīns	Kvetiapīns: AUC: ↑ 6,2 reizes C _{max} : ↑ 3,4 reizes	Kontrindicēta, jo var palielināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Haloperidols	Iespējams haloperidola koncentrācijas plazmā ↑	Nav ieteicama, jo ir palielināts QT intervāla pagarināšanās un ekstrapiramidālo simptomu risks. Var būt nepieciešams samazināt haloperidola devu.
Reboksetīns	Reboksetīns: AUC: ↑ 1,5 reizes abiem enantiomēriem	Nav ieteicama reboksetīna nelielā terapeitiskās darbības platuma dēļ.
Midazolāms IV	Midazolāms: AUC: ↑ 1,6 reizes	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama IV midazolāma devas pielāgošana.
Buspīrons	Iespējams buspīrona koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama buspīrona devas pielāgošana.
Aripiprazols	Aripiprazols	Rūpīgs monitorings.

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Paredzamā ietekme uz zāļu koncentrāciju	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
	AUC: ↑ 1,6 reizes C _{max} : ↑ 1,4 reizes	Aripiprazola deva jāsamazina aptuveni līdz pusei no parakstītās devas.
Risperidons	Iespējams risperidona AUC ↑:	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama risperidona devas pielāgošana.
<i>Pretvīrusu līdzekļi</i>		
Sahinavīrs (sahinavīrs/ritonavīrs) 1000/100 mg divreiz dienā)	Sahinavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonazole AUC: ↑ 2,7 reizes C _{max} : ↑ 1,5 reizes (ritonavīrs inhibē CYP3A4 enzīmus)	Kontrindicēta palielināta QT intervāla pagarināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Paritaprevīrs/ombitasvīrs (ritonavīrs)	Paritaprevīrs: AUC: ↑ 2,2 reizes C _{max} : ↑ 1,7 reizes Ombitasvīrs: AUC: ↑ 1,3 reizes C _{max} : ↔ Ketokonazols: AUC: ↑ 2,1 reizes C _{max} : ↑ 1,1 reizes t _{1/2} : ↑ 4 reizes	Kontrindicēts palielināta nevēlamo blakusparādību riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Nevirapīns	Ketokonazols: AUC: ↓ 0,28 reizes C _{max} : ↓ 0,56 reizes Nevirapīns: koncentrācija plazmā: ↑ 1,15–1,28 reizes, salīdzinot ar vēsturiskajām kontrolēm (CYP3A enzīmu indukcija)	Nav ieteicama
Maraviroks	Maraviroks: AUC: ↑ 5 reizes C _{max} : ↑ 3,4 reizes	Rūpīgs monitorings. Maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divreiz dienā.
Indinavīrs	Indinavīrs (600 mg TID): AUC= 0,8 reizes C _{min} : ↑ 1,3 reizes (Salīdzinājumā tikai ar indinavīru 800 mg TID)	Rūpīgs monitorings. Jāapsver indinavīra devas samazināšana līdz 600 mg reizi 8 stundās.
Ritonavīrs	Ketokonazols: AUC: ↑ 3,4 reizes C _{max} : ↑ 1,6 reizes (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, kuru izmanto kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, jāapsver ketokonazola devas samazināšana. (Skatīt arī "Citu zāļu ietekme uz Ketoconazole Esteve metabolismu").
<i>Beta blokatori</i>		
Nadolols	Novērots nadolola koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama nadolola devas pielāgošana.

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Paredzamā ietekme uz zāļu koncentrāciju	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns Nisoldipīns	AUC: novērots ↑ C _{max} : novērots ↑	Kontrindicēts palielināta tūskas un sastrēguma sirds mazspējas riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Citi dihidropiridīni Verapamils	Iespējams šo zāļu koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešams pielāgot dihidropiridīnu un verapamila devu.
<i>Kardiovaskulārās zāles, dažādi līdzekļi</i>		
Ranolazīns	Ranolazīns: AUC: ↑ 3,0 līdz 3,9 reizes	Kontrindicēta būtisku kardiovaskulāru notikumu, arī QT intervāla pagarinājuma, dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Bosentāns	Bosentāns: AUC: ↑ 2 reizes C _{max} : ↑ 2 reizes	Nav ieteicama, jo iespējama toksiska ietekme uz aknām (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Aliskirēns	Aliskirēns: AUC: ↑ 1,8 reizes	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama aliskirēna devas pielāgošana.
<i>Diurētiskie līdzekļi</i>		
Eplerenons	Eplerenons AUC: ↑ 5,5 reizes	Kontrindicēta palielināta hiperkaliēmijas un hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Gastrointestinālās zāles</i>		
Aprepitants	Aprepitants: AUC: ↑ 5 reizes	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama aprepitanta devas pielāgošana.
Domperidons	Domperidons: AUC: ↑ 3,0 reizes C _{max} : ↑ 3,0 reizes	Nav ieteicama palielināta QT intervāla pagarināšanās riska dēļ.
Naloksegols	Naloksegols AUC ↑ 12,9 reizes C _{max} ↑ 9,6 reizes	Nav ieteicams
<i>Imūndepresanti</i>		
Everolims Sirolims (rapamicīns)	Everolims: AUC: ↑ 15,3 reizes C _{max} : ↑ 4,1 reizes Sirolims (rapamicīns): AUC: ↑ 10,9 reizes C _{max} : ↑ 4,4 reizes	Kontrindicēta izteiktās šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Temsirolims Takrolims Ciklosporīns Budezonīds Ciklezonīds	Temsirolims: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ciklezonīda aktīvais metabolīts: AUC: ↑ 3,5 reizes Pārējās zāles Novērots šo zāļu koncentrācijas plazmā ↑	Nav ieteicama, ja vien nav nepieciešama. Var būt nepieciešams rūpīgs monitorings un šo zāļu devas pielāgošana.
Deksametazons, flutikazons, metilprednizolons	Iespējams šo zāļu koncentrācijas plazmā ↑	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Paredzamā ietekme uz zāļu koncentrāciju	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Zāles lipīdu līmeņa pazemināšanai</i>		
Lovastatīns, simvastatīns, atorvastatīns*	Iespējams šo zāļu koncentrācijas plazmā ↑	Kontrindicēta, jo ir palielināta toksiska iedarbība uz skeleta muskuļiem, arī rabomiolīze (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Respiratorās zāles</i>		
Salmeterols	Salmeterols AUC: ↑ 15 reizes C _{max} : ↑ 1,4 reizes	Nav ieteicama palielināta QT intervāla pagarināšanās riska dēļ.
<i>Uroloģiskās zāles</i>		
Fezoterodīns Tolterodīns Solifenacīns	Fezoterodīna aktīvais metabolīts: AUC: ↑ 2,3 reizes C _{max} : ↑ 2,0 reizes Solifenacīns: AUC: ↑ 3,0 reizes Novērots tolterodīna koncentrācijas plazmā ↑	Nav ieteicama palielināta QT intervāla pagarināšanās riska dēļ. Fezoterodīns un solifenacīns ir kontrindicēti pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 reizes C _{max} : ↑ 1,2 reizes Vardenafil: AUC: ↑ 10 reizes C _{max} : ↑ 4 reizes Iespējams sildenafil koncentrācijas plazmā ↑	Nav ieteicama palielināta blakusparādību riska dēļ. Vardenafil ir kontrindicēts vīriešiem pēc 75 gadu vecuma (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Citas</i>		
Tolvaptāns	Novērots tolvaptāna koncentrācijas plazmā ↑	Kontrindicēta koncentrācijas plazmā paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Mizolastīns Halofantrīns	Iespējams šo zāļu koncentrācijas plazmā ↑	Kontrindicēta būtisku kardiovaskulāru notikumu, arī QT intervāla pagarinājuma, dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kolhicīns	Novērots kolhicīna koncentrācijas plazmā ↑	Nav ieteicama iespējamās ar kolhicīnu saistītās toksicitātes palielināšanās dēļ. Kontrindicēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Cinakalcets	Cinakalcets AUC: ↑ 2 reizes C _{max} : ↑ 2 reizes	Rūpīgs monitorings. Var būt nepieciešama cinakalceta devas pielāgošana.
Ebastīns	Novērots ebastīna koncentrācijas plazmā ↑	Nav ieteicama palielināta QT intervāla pagarināšanās riska dēļ.

* Rosuvastatīns nav CYP 3A4 substrāts. Ketokonazols nekā nemainīja rosuvastatīna farmakokinētiku, tāpēc rosuvastatīna toksicitātes riska palielināšanās ketokonazola un rosuvastatīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā ir maz ticama. Citus statīnus, kas nav CYP3A4 substrāti (pravastatīns un nfluvastatīns), var lietot vienlaicīgi ar ketokonazolu.

Cita mijiedarbība

Ir ziņots par atsevišķiem disulfīrām līdzīgas reakcijas gadījumiem, kad ketokonazols bija lietots vienlaicīgi ar alkoholu; raksturīgās pazīmes bija pietvīkums, izsitumi, perifēra tūska, slikta dūša un galvassāpes. Dažu stundu laikā visi simptomi pilnībā izzuda.

Ketokonazola un pasireotīda vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo šāda kombinācija pacientiem ar zināmiem sirds ritma traucējumiem var izraisīt QT intervāla pagarināšanos.

Nav pierādījumu, kas liecinātu par mijiedarbību starp ketokonazolu un citiem steroidoģenēzes inhibitoriem (piem., metiraponu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par ketokonazola lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Preklīniskie dati liecina, ka ketokonazols šķērso placentāro barjeru un ir teratogēns. Ketokonazols grūtniecības laikā ir kontrindicēts, un to nedrīkst lietot reproduktīvā vecuma sievietes, kuras neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā ketokonazols izdalās pienā, mātes, kuras tiek ārstētas, Ketoconazole Esteve lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem raksturlielumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ketokonazols mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni un miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu), un viņi jāinformē, ka gadījumā, ja rodas tādi simptomi, vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus nav atļauts.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir virsnieru mazspēja, slikta dūša, vemšana, vēdersāpes, caureja, nieze, izsitumi un paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija.

Visbūtiskākā blakusparādība ir hepatotoksicitāte, galvenokārt kā akūta aknu šūnu toksicitāte, bet var izpausties arī kā holestātisks bojājums vai jaukta toksicitāte. Ārstēšanas laikā bieži jāpārbauda AsAT, AlAT, gammaGT, bilirubīns un sārmainā fosfatāze (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Ketokonazola drošums vērtēts, pamatojoties uz publicēto literatūru un ketokonazola kā pretsēnīšu līdzekļa lietošanu.

Tālāk 2. tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc orgānu sistēmām. Biežums noteikts, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādību un izteiktu laboratorisko vērtību noviržu sastopamība pieaugušajiem un bērniem, kā ziņots literatūrā

Sistēmas orgānu klase	Biežums	Blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Alerģiskas reakcijas, arī anafilaktiskais šoks, anafilaktoīda reakcija, anafilaktiska reakcija un angioneirotiskā tūska
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži	Virsnieru mazspēja
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināmi	Alkohola nepanesība, anoreksija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Nav zināmi	Bezmiegs, nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk Nav zināmi	Galvassāpes, reibonis, miegainība Paaugstināts intrakraniālais spiediens (papilloedēma, izspiedies avotiņš), parestēzija
Acu bojājumi	Nav zināmi	Fotofobija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nav zināmi	Asiņošana no deguna
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Nav zināmi	Slikta dūša, vēdersāpes, vemšana, caureja Gremošanas traucējumi, flatulence, mēles krāsas izmaiņas, sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Reti	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes Smaga hepatotoksicitāte, arī dzelte, hepatīts, aknu nekroze, aknu ciroze, aknu mazspēja, arī gadījumi, kad nepieciešama transplantācija vai rezultātā iestājas nāve.
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Retāk Nav zināmi	Nieze, izsitumi Nātrene, alopēcija Fotosensibilizācija, <i>erythema multiforme</i> , dermatīts, eritēma, kserodermija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Nav zināmi	Mialģija, artralģija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Nav zināmi	Menstruālie traucējumi, azoospermija, erektilā disfunkcija, ginekomastija

<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	<i>Retāk</i> <i>Ļoti reti</i> Nav zināmi	Astēnija Pireksija Perifēra tūska, savārgums, karstuma viļņi
<i>Izmeklējumi</i>	<i>Ļoti bieži</i> <i>Retāk</i> Nav zināmi	Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija Samazināts trombocītu skaits Pārejoša testosterona koncentrācijas pazemināšanās

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Hepatotoksicitāte

Ketokonazola terapijas izraisīta smaga aknu toksicitāte ir reta (1/15000). Akūtu aknu šūnu bojājumu galvenokārt novēro kā holestātisku dzelti vai jauktu toksicitāti. Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu, it īpaši, ja ārstēšanu turpina, neraugoties uz paaugstinātu aknu enzīmu koncentrāciju. Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija ($\leq 5N$ un $> 5N$) novērota attiecīgi ~13,5 % un ~2,5 % pacientu un galvenokārt pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā. 2–12 nedēļu laikā pēc devas samazināšanas vai ketokonazola lietošanas pārtraukšanas atjaunojās normāls aknu enzīmu līmenis. Domājams, ka hepatotoksicitāte nav atkarīga no devas. Pirms domāt par ārstēšanu ar ketokonazolu, jāņem vērā visi iespējamie ar hepatotoksicitāti saistītie faktori un pirms ketokonazola lietošanas sākuma jāpārbauda, vai nav aknu enzīmu rādītāju noviržu. Ketokonazolu nedrīkst lietot, ja aknu enzīmu līmenis vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, vai kopā ar citām hepatotoksiskām zālēm. Aknu enzīmu līmenis pirmajā ārstēšanas mēnesī jānosaka reizi nedēļā, bet pēc tam sešus mēnešus — reizi mēnesī. Ja tiek konstatēta paaugstināta aknu enzīmu vērtība, kas pārsniedz normas augšējo robežvērtību mazāk nekā 3 reizes, jāveic rūpīgs aknu funkcijas monitorings un dienas deva jāsamazina vismaz par 200 mg. Ja aknu enzīmu līmenis ir paaugstināts un vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, ketokonazola lietošana smagas aknu toksicitātes riska dēļ nekavējoties jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt.

Virsnieru mazspēja

Pacientiem, kuri lieto ketokonazolu bez kortikosteroīdu aizvietošanas (tikai bloķēšanas shēma), vai ja ir nepietiekama glikokortikoīdu aizstājterapija (pacientiem, kurus ārstē saskaņā ar bloķēšanas un aizvietošanas shēmu), var rasties virsnieru mazspēja. Visi pacienti jānovēro un jāinformē par hipokortizolisma pazīmēm un simptomiem (piem., vājums, nogurums, anoreksija, slikta dūša, vemšana, hipotensija, hiperkaliēmija, hiponatriēmija un/vai hipoglikēmija). Virsnieru mazspēju var konstatēt, periodiski veicot klīniskus novērtējumus un kontrolējot kortizola koncentrāciju plazmā vai serumā, vai siekalās. Virsnieru mazspējas gadījumā uz laiku jāpārtrauc ārstēšana ar Ketoconazole Esteve vai jāsamazina šo zāļu deva un, ja nepieciešams, jāpievieno kortikosteroīdu aizstājterapija.

Pediatriskā populācija

Pusaudžiem hepatotoksicitātes biežums var būt lielāks nekā pieaugušajiem. Literatūrā ir ziņas, ka diviem no 24 pediatriskajiem pacientiem, kurus ārstēja ar ketokonazolu, radās smaga hepatotoksicitāte. 14 gadus vecai meitenei, kurai ārstēja Kušinga slimību ar ketokonazola devu 200 mg divreiz dienā, vienu mēnesi vēlāk radās dzeltes drudzis, anoreksija, slikta dūša un vemšana. Ketokonazola lietošana tika pārtraukta, bet meitenes stāvoklis strauji pasliktinājās, un viņa nomira. 17 gadus vecai meitenei ar ketokonazola devu 1200 mg dienā tika ārstēts virsnieru vēzis ar metastāzēm aknās, un viņai pēc 22 dienām tika konstatētas aknu funkcionālo rādītāju izmaiņas. 3 nedēļu laikā pēc ketokonazola lietošanas pārtraukšanas atjaunojās normāls aknu enzīmu līmenis (5.1. apakšpunkts).

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ketokonazolam nav zināma antidota. Maksimālā Kušinga sindroma ārstēšanā izmantotā deva ir bijusi 1600 mg dienā.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā ārstēšanu veido atbalstoši pasākumi. Pirmajā stundā pēc lietošanas var veikt kuņģa skalošanu. Ja to uzskata par atbilstošu, var lietot aktivēto ogli.

Ja ir pazīmes, kas liecina par virsnieru mazspēju, papildus vispārējiem pasākumiem zāļu izvadīšanai un to uzsūkšanās mazināšanai uzreiz jāievada 100 mg hidrokortizona deva kopā ar fizioloģiskā šķīduma un glikozes infūziju. Būs vajadzīga rūpīga uzraudzība: dažas dienas jākontrolē asinsspiediens un šķidruma un elektrolītu līdzsvars.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: KORTIKOSTEROĪDI SISTĒMISKAI LIETOŠANAI, antikortikosteroīdi, ATĶ kods: H02CA03.

Darbības mehānisms

Ketokonazols ir steroidogēneses inhibitors. Ketokonazols ir imidazola atvasinājums un spēcīgs kortizola sintēzes inhibitors, ko nosaka tā spēja inhibēt vairākus citohroma P450 enzīmus virsnieru dziedzeros. Galvenokārt ketokonazols inhibē 17 α -hidroksilāzes aktivitāti, bet tas inhibē arī 11-hidroksilācijas posmus un, lielākās devās, holesterīna sānu ķēdes atšķelšanas enzīmu. Tādējādi ketokonazols ir kortizola un aldosterona sintēzes inhibitors. Ketokonazols ir arī spēcīgs androgēnu sintēzes inhibitors, inhibējot C17-20 liāzes aktivitāti virsnierēs un arī Leidiga šūnās.

Bez virsnieru blokatora efekta ketokonazolam var būt arī tieša ietekme uz kortikotropu audzēju šūnām pacientiem ar Kušinga slimību.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Ketokonazola efektivitāte un drošums, ārstējot jebkādas etioloģijas Kušinga sindromu, ir aprakstīts vairākos publicētos retrospektīvajos pētījumos, pārskatos un ziņojumos par atsevišķiem gadījumiem. Ārstēšanas efektivitāte vērtēta ne tikai pēc Kušinga sindroma klīniskajiem simptomiem, bet arī kontrolējot kortizola koncentrāciju serumā vai plazmā, vai urīnā. Ar ketokonazolu, izmantojot atšķirīgu ārstēšanas ilgumu un modalitātes, ārstēti vairāk nekā 800 pacienti. Aptuveni 200 pacienti tika ārstēti ilgāk par 6 mēnešiem, bet daži no viņiem ārstēti vairākus gadus.

Aptuveni 50% pacientu, kuri lietoja ketokonazolu, normalizējās brīvā kortizola koncentrācijas urīnā (BKU) rādītāji. Atbildreakcijas biežums atkarībā no pētījuma un atbildreakcijas kritērijiem variēja no 43 līdz 80%. Aptuveni 75% pacientu, lietojot ketokonazolu, BKU līmenis salīdzinājumā ar līmeni pirms ārstēšanas pazeminājās vairāk nekā par 50%.

Kombinēta terapija

Ketokonazols lietots gan kā vienīgās zāles, gan kombinācijā ar citām zālēm, galvenokārt metiraponu, — pacientiem ar smagāku slimību vai pacientiem, kuriem nebija vērojama pilnīga atbildreakcija uz vienas aktīvās vielas lietošanu, vai pacientiem, kuriem panesības uzlabošanai bija nepieciešama vismaz vienu zāļu devas samazināšana. Ketokonazols lietots arī kopā ar citiem terapijas veidiem, tostarp ar ķirurģiskām operācijām un hipofīzes apstarošanu. Kopumā ir pierādīts, ka ketokonazols ir efektīvas zāles kortizola līmeņa normalizēšanai jebkādas etioloģijas *Kušinga sindroma* gadījumā un ka ārstēšanu ar ketokonazolu, ja tā ir panesama, var turpināt ilgstoši.

Izvairīšanās fenomens

Aptuveni 10 līdz 15% ar ketokonazolu ārstēto pacientu novērots "izvairīšanās fenomens", un šādiem pacientiem ir lielāka vajadzība pēc ilgstošas klīniskas un bioķīmiskas novērošanas. Ja rodas šāds fenomens, tad normālas kortizola koncentrācijas saglabāšanai var būt nepieciešama turpmāka devas palielināšana.

Lietošana Kušinga slimības gadījumā

Literatūrā ir pieejami dati par 535 pacientiem ar Kušinga slimību, kuri ārstēti ar ketokonazolu, un 13 ziņojumi par atsevišķiem gadījumiem. Retrospektīvā pētījumā, kas veikts vairākos centros Francijā, laikā no 1995. līdz 2012. gadam novēroti 200 pacienti ar Kušinga slimību. Pēdējā vizītē kontrolēts stāvoklis bija 78 pacientiem (49,3%), 37 pacientiem (23,4%) bija daļēji kontrolēts stāvoklis ar BKU līmeņa pazeminājumu vismaz par 50% (bez normalizēšanās), bet 43 pacientiem (27,2%) BKU līmenis bija palicis nemainīgs. Klīnisko pazīmju uzlabojums pēdējā apsekošanā bija vērojams 74/134 pacientiem (55,2%), hipertensijas uzlabojums — 36/90 (40%), hipokaliēmijas uzlabojums — 10/26 pacientiem (38,4%) un cukura diabēta uzlabojums — 23/39 pacientiem (59%).

Lietošana ektoiska adrenokortikotropā hormona (AKTH) sindroma gadījumā

Tika pārskatīti dati par 91 ar ketokonazolu ārstētu pacientu ar ektoisku AKTH sindromu un 18 ziņojumi par atsevišķiem gadījumiem. Kanādā veiktā pētījumā 10 no 12 novērtēšanai atbilstošajiem pacientiem (no 15), lietojot ketokonazolu devā no 400 līdz 1200 mg dienā, bija vērojama zemāka brīvā kortizola koncentrācija urīnā, bet tikai pieciem bija konstatējama pilnīga atveseļošanās. Hipokaliēmijas, metabolās alkalozes, cukura diabēta un hipertensijas klīniskais uzlabojums bija konstatējams arī tad, ja nebija pilnīgas hormonālas atbildreakcijas.

Lietošana no AKTH neatkarīga Kušinga sindroma gadījumā

Literatūrā ir pieejami dati par 17 pacientiem ar virsnieru audzēju un par 2 pacientiem ar primāru nodulāru adrenokortikālu hiperplāziju (NAH), kuri ārstēti ar ketokonazolu, kā arī 17 ziņojumi par atsevišķiem gadījumiem pacientiem ar labdabīgu vai ļaundabīgu audzēju vai NAH un informācija par 2 gadījumiem, kad bērniem bijis *McCune Albright* sindroms. Lielākajai daļai pacientu pēc ārstēšanas uzsākšanas bija vērojams klīnisko simptomu uzlabojums. Tomēr dažos gadījumos hiperkortizolisma uzlabojums pacientiem ar ļaundabīgu audzēju virsnieru garozā, lietojot ketokonazolu, bija ierobežots.

Pediatriskā populācija

Literatūrā pieejami dati par 24 ar ketokonazolu ārstētiem pediatriskajiem pacientiem ar endogēnu Kušinga sindromu; 16 no tiem bija vecāki par 12 gadiem, un 8 bija jaunāki par 12 gadiem.

Vairumā gadījumu ārstēšana ar ketokonazolu pediatriskajiem pacientiem ļāva panākt brīvā kortizola koncentrācijas urīnā normalizēšanos un klīnisku uzlabojumu, arī augšanas ātruma un gonādu funkcijas atjaunošanos, asinsspiediena, Kušinga sindroma iezīmju un ķermeņa masas samazinājuma normalizēšanos. Pusaudžiem pēc 12 gadu vecuma lietoja tādas pašas devas kā pieaugušiem pacientiem ar endogēno Kušinga sindromu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ketokonazols ir vājš dibāziska aktīvā viela, un tāpēc, lai tas izšķīstu un uzsūktos, vajadzīgs skābums. Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā, kas ir 3,5 µg/ml, tiek sasniegta 1 līdz 2 stundu laikā pēc vienreizējas perorālas 200 mg devas lietošanas ēdienreizes laikā.

C_{max} un zemlīknes laukums AUC pieaug vairāk nekā proporcionāli devai. Ziņots, ka, lietojot dienas devu no 200 mg līdz 1200 mg, vidējā maksimālā koncentrācija līdzsvara fāzē ir no 1,7 µg/ml līdz 15,6 µg/ml.

Sadalījums

In vitro saistīšanās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu frakciju, notiek 99% apmērā. Ketokonazols plaši izkļiedžas audos, tomēr cerebrospinālo šķidrumu sasniedz tikai niecīga daļa ketokonazola.

Biotransformācija

Ketokonazols tiek plaši metabolizēts par lielu daudzumu neaktīvu metabolītu. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka galvenais ketokonazola metabolismā iesaistītais enzīms ir CYP3A4.

Svarīgākie identificējamie metabolisma ceļi ir oksidēšanās un imidazola un piperazīna gredzenu šķelšanās, oksidatīva O-dealkilēšanās un aromātiska hidroksilēšanās.

Ketokonazols ir spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors. Ketokonazolam nav pierādīta spēja inducēt pašam savu metabolismu.

Eliminācija

Eliminācija no plazmas notiek divās fāzēs: pusperiods pirmajās 10 stundās ir divas stundas, bet pēc tam — astoņas stundas. Ketokonazola pusperiods palielinās līdz ar devas un ārstēšanas ilguma palielināšanos. Ar devu >400 mg dienā ir ziņots par pusperiodu no 3 līdz 10 stundām. Aptuveni 13 % devas tiek izvadīta ar urīnu, un 2 līdz 4% no šī daudzuma ir nemainītas zāles. Nozīmīgākais izvadīšanas ceļš ir ar žults starpniecību caur zarnu traktu.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, ketokonazola farmakokinētiskie raksturlielumi (AUC, C_{max} un pusperiods), lietojot devas no 5 līdz 10 mg/kg dienā, kas aptuveni atbilst 200–800 mg lielai dienas devai, pediatriskajā un pieaugušo populācijā ir līdzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, ketokonazola farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju būtiski neatšķiras.

Gados vecāki pacienti

Vecuma ietekme uz ketokonazola farmakokinētiku formāli nav vērtēta. Nav datu, kas liktu domāt, ka šajā populācijā būtu nepieciešama īpaša devu pielāgošana.

In vitro dati uzrāda, ka ketokonazols ir OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 un OCT2 iespējamais inhibitors un mazākā apjomā OAT1 un BSEP iespējamais inhibitors. Šo dažādu transportieru inhibīciju klīniski atbilstīgā ketokonazola koncentrācijā nevar izslēgt.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Ketokonazola toksikoloģiskais profils noteikts ilgtermiņa pētījumos ar žurkām un suņiem.

Ziņots par žurkām novērotu kaulu trauslumu un kāju lūzumiem, taču citu sugu dzīvniekiem to nenovēroja.

Atbilstoši ketokonazola farmakoloģiskajai darbībai, žurkām un suņiem tika novērota ietekme uz virsnierēm un gonādām.

Tika ziņots par žurkām un suņiem novērotām paaugstinātām aknu enzīmu vērtībām un histoloģiskām pārmaiņām aknās, kas ietvēra ar devu saistītu lipofuscīna uzkrāšanos hepatocītos, pēc atkārtotas ketokonazola lietošanas.

Elektropatofizioloģijas pētījumos pierādīts, ka ketokonazols inhibē strauji aktivējošo sirds vēlīnā taisngrieža kālija plūsmas komponentu, pagarina potenciāla ilgumu un var pagarināt QT intervālu. Tomēr suņiem, 12 mēnešu garumā lietojot dienas devas līdz 40 mg/kg, izmaiņas EKG netika konstatētas.

Ketokonazols *in vitro* un *in vivo* pētījumos nebija genotoksisks. Tomēr ieteiktajai devu shēmai, ārstējot endogēnu Kušinga sindromu, genotoksitātes potenciāls nav pienācīgi noteikts. Ketokonazols nav kancerogēns.

Reproduktivitātes pētījumos ketokonazols negatīvi ietekmēja tēviņu un mātīšu fertilitāti. 25 mg/kg un lielākas devas žurku un suņu tēviņiem izraisīja novirzes spermatozoīdu raksturlielumos un samazināja fertilitāti.

žurkām. Devās līdz 40 mg/kg ketokonazols neietekmēja žurku mātišu fertilitāti, savukārt 75 mg/kg un lielākas devas samazināja grūsnības biežumu un ieligzdošanās vietu skaita samazinājumu. Devas 80 un 160 mg/kg kavēja ovulāciju nenobriedušām žurkām. 40 mg/kg dienā un lielākā devā ketokonazols žurkām un trušiem uzrāda embriotoksisku un teratogēnu iedarbību. Novērotie teratogēnie efekti bija galvenokārt skeleta anomālijas, arī aukslēju šķeltne, brahidaktīlija, ektrodaktīlija un sindaktīlija. Nepieaugušu žurku ārstēšana 30 dienu garumā, sākot no 21 dienas vecuma, aizkavēja pubertātes iestāšanos. Nevar izslēgt ietekmi uz reproduktivitāti cilvēkiem.

Pētījumi ar grūsnām žurkām un jūdescūciņām, izmantojot ³H-ketokonazolu, liecina, ka ketokonazols šķērso placentāro barjeru.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete
Laktozes monohidrāts
Povidons
Mikrokristāliskā celuloze
Koloīdāls silīcija dioksīds
Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Alu blisteris, kurā ir 10 tabletes
Iepakojumu izmērs: 60 tablešu (6 blisteri, kuros ir pa 10 tabletēm).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/965/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada jūnijā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska līdzsvaru vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Beziejaukšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PDP): starptautisks novērošanas reģistrs, lai apkopotu klīnisko informāciju par pacientiem ar Kušinga sindromu, kuri lietojuši keteokonazolu (vēlams, izmantojot jau esošo Eiropas Kušinga sindroma reģistru (<i>European Registry on Cushing's syndrome</i> , ERCUSYN, ja iespējams), ar mērķi novērtēt zāļu lietošanas tendences un dokumentētu ketokonazola drošumu (piem., hepatotoksicitāte, QT pagarināšanās) un efektivitāti.	Iesniegšana reizi gadā

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletes
ketoconazole

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg ketokonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/965/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ketoconazole Esteve

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletes
ketoconazole

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ketoconazole Esteve 200 mg tabletes ketoconazole

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ketoconazole Esteve un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ketoconazole Esteve lietošanas
3. Kā lietot Ketoconazole Esteve
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ketoconazole Esteve
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ketoconazole Esteve un kādam nolūkam tās lieto

Ketoconazole Esteve ir zāles, kuru sastāvā ir aktīvā viela ketokonazols ar antikortikosteroīdu darbību. Tās izmanto endogēna Kušinga sindroma (kad organismā pārmērīgi veidojas kortizols) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Kušinga sindromu izraisa pārmērīga hormona kortizola veidošanās; kortizols veidojas virsnieru dziedzeros. Ketoconazole Esteve var bloķēt par kortizola sintēzi atbildīgo enzīmu aktivitāti un tādējādi mazināt pārmērīgo kortizola veidošanos organismā un uzlabot ar Kušinga sindromu saistītos simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Ketoconazole Esteve lietošanas

Nelietojiet Ketoconazole Esteve šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ketokonazolu un/vai pret jebkurām imidazola grupas pretsēnīšu zālēm, vai pret kādu no 6. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums iepriekš ir bijusi neritmiska sirdsdarbība;
- ja Jūs lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:
 - noteiktas zāles, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs: simvastatīns, atorvastatīns, lovastatīns;
 - noteiktas zāles sirdij: epleronons, dronedarons, dizopiramīds, felodipīns, nisoldipīns, ranolazīns;
 - noteiktas zāles malārijas ārstēšanai: hinidīns, halofantrīns;
 - noteiktas zāles, kuras lieto smagu psihiskās veselības traucējumu vai smagas depresijas gadījumā: pimoazīds, sertindols, lurazidons, kvetiapīns;

- noteiktas zāles, kuras lieto alerģijas gadījumā: mizolastīns;
- dabigatrans — zāles pret asins trombu veidošanos;
- noteiktas miega zāles un zāles trauksmainības novēršanai: triazolāms, alprazolāms, midazolāms (lietots iekšķīgi);
- noteiktas zāles, ko lieto migrēnas lēkmju gadījumā: dihidroergotamīns, ergometrīns (ergonovīns) ergotamīns un metilergometrīns (metilergonovīns);
- noteiktas zāles, kuras lieto vēža gadījumā: irinotekāns, everolīms;
- sirolīms: to lieto, lai organisms neatgrūstu transplantētu nieri;
- tolvaptāns, kuru lieto specifiskas slimības gadījumā, kuras nosaukums ir “neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms”;
- vardenafilis vīriešiem pēc 75 gadu vecuma — zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem;
- noteiktas zāles, kuras lieto HIV infekcijas gadījumā: sahinavīrs/ritonavīrs, sahinavīrs;
- noteiktas zāles, ar ko ārstē ilgstošu (hronisku) C hepatītu (infekcijas slimība, kas skar aknas, ko izraisa C hepatīta vīruss): paritaprevīrs/ombitasvīrs (ritonavīrs);
- metadons: zāles, lai ārstētu atkarību no narkotikām;
- pacientiem ar nieru darbības traucējumiem:
 - kolhicīns: zāles podagras ārstēšanai;
 - fesoteroīds un solifenacīns: zāles pārmērīgi aktīva urīnpūšļa simptomu ārstēšanai;
 - telitromicīns un klaritromicīns: zāles, kuras izmanto infekciju ārstēšanai.

Nelietojiet Ketoconazole Esteve, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Ketoconazole Esteve lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ketoconazole Esteve lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Aknu slimība

Ja Jums agrāk ir bijusi aknu slimība, konsultējieties ar ārstu. Jums jāzina, ka smagas aknu toksicitātes riska dēļ pirms ārstēšanas sākuma, vienu reizi nedēļā pirmajā mēnesī pēc Ketoconazole Esteve lietošanas sākuma un pēc tam sešus mēnešus vienu reizi mēnesī Jums veiks aknu enzīmu analīzes. Ja vēlāk ārsts Jums palielinās ketokonazola dienas devu, tās veiks atkal. **Ja Jums ir slikta pašsajūta vai tādi simptomi kā ēstgribas trūkums, slikta dūša, vemšana, nogurums, dzelte, vēdersāpes un tumša urīna krāsa, Jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un jāsazinās ar ārstu.**

Īpaša devu shēma

Ja Jūs vienlaikus ar Ketoconazole Esteve lietojat glikokortikoīdu aizstājterapiju, ārstam Jūs jāinformē, kā pielāgot glikokortikoīdu aizstājterapijas devu, ja ciešat no stresa vai ja Jums ir ķirurģiska operācija vai infekcija. Turklāt Jums jāsaņem karte lietošanai ārkārtas situācijās un jābūt nodrošinātam ar glikokortikoīdu komplektu ārkārtas situācijām.

Virsnieru darbība

Jums regulāri kontrolēs virsnieru darbību, jo tā ir standarta aprūpe, vērtējot Kušinga sindroma terapiju, un tāpēc, ka ārstēšanas laikā var rasties virsnieru mazspēja. Ja Jums ir tādi simptomi kā vājums, nogurums, ēstgribas trūkums, slikta dūša, vemšana vai zems asinsspiediens, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Sirds slimība

Ketoconazole Esteve var izmainīt sirdsdarbību — tas var būt nopietni. **Ja ārstēšanas laikā Jums rodas sirdsklauves vai neritmiska sirdsdarbība, nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Kuņģa skābums

Vismaz 2 stundas pēc Ketoconazole Esteve lietošanas Jūs nedrīkstat lietot antacīdus (piem., alumīnija hidroksīda preparātus) vai citas zāles pret skābi.

Vienlaikus esošs iekaisums/ autoimūni traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir autoimūni traucējumi; Jūs rūpīgi novēros.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicamas bērniem līdz 12 gadu vecumam, jo trūkst datu par šādiem pacientiem.

Citas zāles un Ketoconazole Esteve

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles kopā ar Ketoconazole Esteve nedrīkst lietot (skatīt 2. punktu). Ja lietojat Ketoconazole Esteve kopā ar citām zālēm, vairāk informācijas vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Zāles, kuras var mijiedarboties ar Ketoconazole Esteve:

- pasireotīds, citas zāles noteikta Kušinga slimības veida ārstēšanai, jo tās var izraisīt smagas blakusparādības pacientiem, kuriem ir sirdsdarbības traucējumi;
- iekšķīgi lietojamās zāles, kas novērš asins sarecējumu veidošanos: rivaroksabāns, apiksabāns, edoksabāns, cilostazols, varfarīns un citas kumarīna tipa zāles;
- zāles HIV ārstēšanai, piemēram, maraviroks, indinavīrs, nevirapīns, ritonavīrs;
- noteiktas zāles, kuras lieto vēža gadījumā, piemēram, kapmirtes alkaloīdi, busulfāns, docetaksels, erlotinībs, imatinībs, dazatinībs, sunitinībs, lapatinībs, nilotinībs, borteomībs, paklitaksels, vinkristīns, vinblastīns, kabozantinībs, dabrafenībs, kabazitaksels, krizotinībs, ibrutinībs;
- noteiktas zāles, kuras izmanto infekciju ārstēšanai: rifabutīns, telitromicīns, rifampicīns, izoniazīds, klaritromicīns, izavukonazols;
- noteikti pretdiabēta līdzekļi: repaglinīds, saksagliptīns, tolbutamīds;
- noteiktas zāles psihisku traucējumu ārstēšanai: buspirons, aripiprazols, haloperidols, reboksetīns, risperidons;
- noteiktas zāles sirdij— verapamils, digoksīns, nadolols, aliskirēns;
- noteikti pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenitoīns;
- noteikti glikokortikosteroīdi — piemēram, budezonīds, flutikazons, deksametazons, metilprednizolons, ciklezonīds;
- noteikti spēcīgi (narkotiskie) pretsāpju līdzekļi, piemēram, alfentanīls, fentanīls, buprenorfīns (injekcijās un zem mēles lietojams), oksikodons;
- noteiktas zāles, kuras lieto slikta dūša un vemšanas gadījumā: domperidons, aprepitāns;
- naloksegols (zāles, ko lieto aizcietējuma ārstēšanai, ko īpaši izraisa spēcīgas pretsāpju zāles);
- solifenacīns, fesoterodīns pacientiem ar nieru darbības traucējumiem;
- citi līdzekļi: sildenafilis, tolterodīns, mitotāns, prazikvantels, eletriptāns, salmeterols, bosentāns, midazolāms (injekcijās), tadalafils, vardenafils, temsirolīms, cinakalcets, takrolīms, ebastīns, ciklosporīns, kolhicīns.

Vismaz 2 stundas pēc Ketoconazole Esteve lietošanas Jūs nedrīkstat lietot antacīdus (piem., alumīnija hidroksīda preparātus) vai citas zāles pret skābi (skatīt "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Ketoconazole Esteve kopā ar alkoholu

Ketoconazole lietošanas laikā nedrīkst dzert alkoholu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja lietojat Ketoconazole Esteve, nebarojiet bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir ziņots par reiboni vai miegainību Ketoconazole Esteve lietošanas laikā. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums rodas šādi simptomi.

Ketoconazole Esteve satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Ketoconazole Esteve

Ārstēšanas uzsākšana un turpināšana jāuzrauga endokrinoloģijas speciālistiem.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Pirms ārstēšanas sākuma un regulāri ārstēšanas laikā Jūsu ārsts veiks Jums asinsanalīzes, lai konstatētu jebkādas iespējamās novirzes un arī noteiktu kortizola līmeni. Deva tiks pielāgota Jūsu stāvoklim ar mērķi atjaunot normālu kortizola līmeni.

Ieteicamā sākumdeva parasti ir 600 mg dienā, ko lieto iekšķīgi (3 tabletes dienā 3 lietošanas reizēs). Normālas kortizola koncentrācijas atjaunošanai var būt nepieciešama deva no 400 mg dienā (2 tabletes) līdz 1200 mg dienā (6 tabletes), lietojot iekšķīgi 2 līdz 3 lietošanas reizēs.

Ja esat lietojis Ketoconazole Esteve vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis par parakstīto lielāku Ketoconazole Esteve devu, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Ketoconazole Esteve

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja aizmirstat lietot vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam atgriezieties pie ierastās noteiktās shēmas. Jūs nedrīkstat pats mainīt parakstīto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Ketoconazole Esteve

Pārtraucot Ketoconazole Esteve lietošanu, kortizola līmenis atkal var paaugstināties, un simptomi var atjaunoties. Tāpēc nepārtrauciet Ketoconazole Esteve lietošanu, ja vien to neliel darīt Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiat ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas nevēlamās blakusparādības var būt nopietnas. Reti var rasties aknu darbības traucējumi (tie var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem).

Nekavējoties pārtrauciet Ketoconazole Esteve lietošanu un konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkurš no tālāk minētajiem simptomiem:

- ilgstošas un stipras galvassāpes vai redzes miglošanās;
- izteikts ēstgribas trūkums (anoreksija);
- ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- neparasts nogurums vai drudzis;
- vēdersāpes;
- muskuļu vājums;
- ādas vai acu baltumu dzelte;
- neparasti tumšas krāsas urīns vai gaiši izkārnījumi.

Bieži rodas virsnieru mazspēja, un tā var būt būtiska blakusparādība. Ketoconazole Esteve var uz laiku samazināt virsnieru veidoto hormonu (kortizola) daudzumu zem normas robežas, taču Jūsu ārsts to koriģēs, izmantojot atbilstošus hormonālos līdzekļus vai pielāgojot Ketoconazole Esteve devu. Ja Jums ir tādi simptomi kā vājums, nogurums, ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana vai zems asinsspiediens, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Slikta dūša
- Vēdersāpes
- Vemšana
- Caureja
- Ādas reakcijas (nieze, izsitumi)

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Alerģiskas reakcijas, kas retos gadījumos var būt nopietnas
- Laboratorisko marķieru vērtību izmaiņas
- Samazināts trombocītu skaits
- Galvassāpes
- Reibonis
- Miegainība
- Ādas reakcijas (nātrene)
- Matu izkrišana
- Nespēks

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Drudzis

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Bezmiegs
- Nervozitāte
- Alkohola nepanesība
- Ēstgribas zudums vai palielināta ēstgriba
- Galvassāpes
- Tirpšana vai kņudēšana
- Nepatika pret gaismu
- Asiņošana no deguna
- Dispepsija (gremošanas traucējumi)
- Gāzu izdalīšanās
- Mēles krāsas pārmaiņas
- Sausuma sajūta mutē
- Garšas sajūtas traucējumi
- Ādas apsārtums, sausums, nieze
- Fotosensibilizācija (pastiprināta reakcija pret saules gaismu: apsārtums, niezoši izsitumi)
- Mialģija (muskuļu sāpes)
- Artralģija (locītavu sāpes)
- Menstruāli traucējumi
- Azospermija (spermatozoīdu trūkums)
- Erektīlā disfunkcija
- Ginekomastija (krūšu audu piebriešana vīriešiem)
- Perifēra tūska (ekstremitāšu pietūkums)
- Savārgums
- Karstuma viļņi
- Pārejošs testosterona, vīrišķā (androgēnā) hormona, kas veidojas organismā, galvenokārt sēkliniekos, daudzuma samazinājums

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ketoconazole Esteve

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Derigs līdz/ EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ketoconazole Esteve satur

- Aktīvā viela ir ketokonazols. Katra tablete satur 200 miligramus ketokonazola.
- Citas sastāvdaļas ir kukurūzas ciete, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu), povidons, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Ketoconazole Esteve ārējais izskats un iepakojums

Ketoconazole Esteve ir pieejams iepakojumos pa 60 tabletēm.

Tablete ir gandrīz balta vai krēmkrāsas, apaļa, 10 mm diametra, abpusēji izliekta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Spānija

+ 34 93 446 60 00

Ražotājs

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

Francija

vai

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Polija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.