

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ketoconazole HRA 200 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg ketoconazole.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 19 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Offwajt għal lewn il-krema ċar, tonda, b'dijametru ta' 10 mm, bikonvessa.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ketoconazole HRA huwa indikat għall-kura tas-sindrome endoġenu ta' Cushing f'persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tobbja li jkollhom esperjenza fl-endokrinoloġija jew il-medicina interna u li jkollhom il-facilitajiet xierqa għall-monitoraġġ tar-reazzjonijiet bijokimiċi billi d-doża trid tiġi aġġustata biex tilhaq il-ħtieġa terapewtika tal-pazjent, abbażi tan-normalizzazzjoni tal-livelli tal-kortisol.

#### Pożoloġija

##### *Bidu*

Id-doża rakkomandata fil-bidu fl-adulti u l-adolexxenti hija 400-600 mg/jum meħuda b'mod orali f'żewġ jew tliet dozi maqsumin u din id-doża tista' tiżdied malajr għal 800-1,200 mg/jum f'żewġ jew tliet dozi maqsumin.

Fil-bidu tal-kura, kull fit jiem/gimghat għandu jiġi kkontrollat li ma jkunx hemm kortisol għal 24 siegħa fl-awrina.

##### *Aġġustament tal-pożoloġija*

Id-doża ta' kuljum ta' ketoconazole għandha tiġi aġġustata b'mod perijodiku fuq bażi individwali bil-għan li jiġu normalizzati l-livelli tal-kortisol liberu fl-awrina u/jew tal-kortisol fil-plażma.

- Tista' tiġi kkunsidrata zieda ta' 200 mg/jum fid-doża kull 7 sa 28 ġurnata jekk il-livelli tal-kortisol liberu fl-awrina u/jew tal-kortisol fil-plażma jkunu oghla mill-firxa normali, sakemm id-doża tkun ittollerata mill-pazjent;
- Tista' tkun meħtieġa doża ta' manteniment minn 400 mg/jum sa doża massima ta' 1,200 mg/jum meħuda b'mod orali fi 2 sa 3 dozi maqsuma biex jergġhu jiġu stabbiliti livelli normali tal-kortisol. Fil-biċċa l-kbira tal-pubblikazzjonijiet, id-doża ta' manteniment kienet tvarja bejn 600 mg/jum u 800 mg/jum;
- Meta tiġi stabbilita d-doża effettiva ta' ketoconazole, il-monitoraġġ tal-livelli tal-kortisol liberu fl-awrina u/jew tal-kortisol fil-plażma jista' jitwettaq kull 3 sa 6 xhur (ara sezzjoni 4.4);
- Fil-każ ta' insuffiċjenza adrenali u skont is-severità tal-avveniment, id-doża ta' ketoconazole għandha titnaqqas b'mill-anqas 200 mg/jum jew il-kura għandha tiġi temporanjament imwaqqfa u/jew għandha tiġi miżjuda terapija bil-kortikosteroidi sar-riżoluzzjoni tal-avveniment. Ketoconazole jista' jerga' jiġi introdott wara f'doża aktar baxxa (ara sezzjoni 4.4);
- Il-kura b'ketoconazole tista' titwaqqaf f'daqqa mingħajr il-ħtieġa ta' tnaqqis progressiv fid-doża meta tkun mixtieqa bidla fl-istrategija terapewtika (eż. kirurġija).

### *Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied*

Qabel il-bidu tal-kura, huwa obbligatorju li:

- jitkejlu l-enzimi tal-fwied (ASAT, ALAT, gammaGT u alkaline phosphatase) u l-bilirubina
- il-pazjenti jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' epatotossicità, inkluż li jwaqqfu l-kura u li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom mill-ewwel jekk iħossuhom ma jifilhux jew fil-każ ta' sintomi bħal anoressija, dardir, rimettar, għeja, suffeġra, uġiġħ addominali jew awrina skura. Jekk dawn isehħu, il-kura għandha titwaqqaf minnufih u għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Minhabba l-epatotossicità magħrufa ta' ketoconazole, il-kura m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'livelli ta' enzimi tal-fwied oghla mid-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal (ara sezzjoni 4.3).

Waqt il-kura:

- għandu jsir segwitu kliniku mill-qrib
- għandu jsir kejl tal-enzimi tal-fwied (ASAT, ALAT, gamma GT u alkaline phosphatase) u tal-bilirubina, f'intervalli frekwenti:
  - o darba fil-ġimgħa għal xahar wara l-bidu tal-kura
  - o kull xahar għal 6 xhur
  - o darba fil-ġimgħa għal xahar kull meta tiżdied id-doża.

Fil-każ ta' zieda fl-enzimi tal-fwied ta' anqas minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, għandu jsir monitoraġġ aktar frekwenti tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied u d-doża ta' kuljum għandha titnaqqas b'mill-anqas 200 mg.

Fil-każ ta' zieda fl-enzimi tal-fwied ta' aktar minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, ketoconazole għandu jitwaqqaf immedjatement u m'għandux jerga' jiġi introdott minhabba r-riskju ta' tossicità epatika serja. Ketoconazole għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien jekk jiżviluppaw sintomi kliniċi ta' epatite.

Fil-każ ta' kura fit-tul (aktar minn 6 xhur):

Għalkemm l-epatotossicità ġeneralment tiġi osservata fil-bidu tal-kura u fi żmien l-ewwel sitt xhur tal-kura, il-monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied għandu jsir skont kriterji mediċi. Bħala miżura ta' prekawzjoni, fil-każ ta' zieda fid-doża wara l-ewwel sitt xhur tal-kura, il-monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied għandu jiġi ripetut fuq il-bażi ta' kull ġimgħa għal xahar.

### *Skedi ta' dożaġġ għal terapija ta' manteniment*

It-terapija ta' manteniment sussegwenti tista' tiġi amministrata b'wiehed minn żewġ modi:

- Reġim ta' imblokk biss: id-doża ta' manteniment ta' ketoconazole tista' titkompla kif deskritt hawn fuq;

- Regim ta' imblokk u sostituzzjoni: id-doża ta' manteniment ta' ketoconazole għandha tiżdied ulterjorment b'200 mg u għandha tiżdied terapija ta' sostituzzjoni konkomitanti bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti anzjani*

Id-dejta dwar l-użu ta' ketoconazole f'pazjenti ta' '1 fuq minn 65 sena hija limitata, iżda ma hemm l-ebda evidenza sabiex tissuggerixxi li hemm bżonn aġġustament speċifiku tad-doża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Għalkemm id-dejta hija limitata, il-farmakokinetika ta' ketoconazole mhijiex differenti b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom, u ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament speċifiku tad-doża f'din il-popolazzjoni.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ketoconazole huwa kontraindikatur f'pazjenti b'indeboliment epatiku akut jew kroniku (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3). Il-kura m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'livelli ta' enzimi tal-fwied aktar mid-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ketoconazole HRA fit-tfal minn età ta' 12-il sena ma gewx determinati s'issa. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pozoloġija.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1;
- Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe prodott mediċinali antifungali imidazole;
- Mard tal-fwied akut jew kroniku u/jew jekk il-livelli tal-enzimi tal-fwied qabel il-kura jkunu d-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4);
- Tqala (ara sezzjoni 4.6);
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6);
- Titwil kongenitali jew titwil akkwizit dokumentat fil-QTc;
- Terapija konkomitanti b'xi wiehed mill-prodotti mediċinali li ġejjin li jistgħu jinteraġixxu u jwasslu għal reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja (ara sezzjoni 4.5):
  - o inibituri tal-HMG-CoA reductase metabolizzati minn CYP3A4 (eż simvastatin, atorvastatin u lovastatin) minhabba zieda fir-riskju ta' effett tossiku fuq il-muskoli skeletali, inkluż rabdomijolizi;
  - o eplerenone minhabba zieda fir-riskju ta' iperkalimja u pressjoni baxxa;
  - o sustanzi li l-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma jistgħu jiżdiedu u li jkollhom il-potenzjal ta' titwil tal-QT: methadone, disopyramide, quinidine, dronedarone, pimozide, sertindole, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazine, mizolastine, halofantrine;
  - o dabigatran minhabba z-zieda fir-riskju ta' fsada;
  - o triazolam, midazolam orali u alprazolam minhabba l-potenzjal għal sedazzjoni mtawla jew miżjuda u depressjoni respiratorja;

- alkaloidi tal-ergotina (eż. dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine u methylergometrine (methylergonovine) minhabba zieda fir-riskju ta' ergotizmu u reazzjonijiet avversi vażospastiċi serji oħra;
- lurasidone;
- quetiapine minhabba zieda fir-riskju ta' tossiċità;
- telithromycin u clarithromycin f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi minhabba zieda fir-riskju ta' epatotossiċità u titwil tal-intervall QT;
- felodipine, nisoldipine minhabba zieda fir-riskju ta' edima u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb;
- colchicine f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minhabba zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi severi;
- irinotecan minhabba bidla fil-metabolizmu ta' dan il-prodott mediċinali;
- everolimus, sirolimus (magħruf ukoll bħala rapamycin) minhabba zieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali;
- vardenafil f'irġiel ta' 'l fuq minn 75 sena minhabba z-zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) minhabba z-zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi;
- fesoterodine u solifenacin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi;
- tolvaptan li jintuża għal marda speċifika msejha "sindrome ta' sekrezzjoni ta' ormoni antidijuretiċi mhux xierqa".

Il-lista ta' hawn fuq mhijiex lista inklussiva tal-komposti li jistgħu jinteraġixxu ma' ketoconazole u li jistgħu jirriżultaw f'reazzjonijiet li jkunu ta' periklu għall-ħajja.

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

##### Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha li jkunu qegħdin jirċievu ketoconazole. Minhabba r-riskju ta' tossiċità epatika serja, huwa meħtieġ segwitu mill-qrib tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

##### Monitoraġġ tal-funzjoni adrenali

Il-funzjoni adrenali għandha tiġi mmonitorjata f'intervalli regolari billi l-insuffiċjenza adrenali tista' ssehh waqt il-kura f'kundizzjonijiet ta' defiċjenza relattiva tal-kortisol minhabba zieda fid-domanda għall-glukokortikoidi (eż. fil-każ ta' stress, kirurgija, jew infezzjoni); u/jew fil-każ ta' trattament eċċessiv b'ketoconazole (għall-pazjenti kkurati b'reġim ta' imblokk biss); jew jekk ikun hemm terapija ta' sostituzzjoni insuffiċjenti tal-glukokortikoidi (għall-pazjenti kkurati b'reġim ta' imblokk u sostituzzjoni). Il-livelli tal-kortisol fis-serum jew fil-plażma u/jew fis-saliva u/jew il-livelli tal-kortisol liberu fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati, tal-anqas fi żmien ġimgħa wara l-bidu ta' ketoconazole, u wara b'mod perjodiku. Meta l-livelli tal-kortisol liberu fl-awrina/fis-serum/fil-plażma jkunu normalizzati jew qrib il-mira u tiġi stabbilita d-doża effettiva ta' ketoconazole, il-monitoraġġ jista' jitwettaq kull 3 sa 6 xhur (ara sezzjoni 4.2 għall-aġġustament tad-doża fil-każ ta' insuffiċjenza adrenali).

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati u infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' ipokortisolizmu (eż. dgħufija, għeja, anoressija, dardir, rimettar, telf tal-piż, pressjoni baxxa, iponatrimija, iperkalimja u/jew ipoglicemija).

Jekk is-sinjali kliniċi jissuġġerixxu insuffiċjenza adrenali, il-livelli tal-kortisol għandhom jiġu mkejla u ketoconazole għandu jitwaqqaf temporanjament jew titnaqqas id-doża u jekk ikun meħtieġ għandha tinbeda sostituzzjoni tal-kortikosteroidi. Ketoconazole jista' jitkompla wara f'doża aktar baxxa (ara sezzjoni 4.2).

## Regim ta' imblokk u sostituzzjoni

Il-pazjenti kkurati b'regim ta' imblokk u sostituzzjoni għandhom jiġu mgħallma jaġġustaw id-doża tat-terapija tagħhom ta' sostituzzjoni tal-glukokortikoidi f'kundizzjonijiet ta' stress (ara sezzjoni 4.2). Barra minn hekk, huma għandhom jirċievu kard tal-emergenza u għandhom jiġu mgħammra b'sett tal-glukokortikoidi tal-emergenza.

## Monitoraġġ tal-intervall QTc

Huwa rakkomandabbli monitoraġġ għall-effett fuq l-intervall QTc. Għandu jsir ECG:

- Qabel il-bidu ta' ketoconazole
- Fi żmien ġimgħa wara l-bidu tal-kura
- Kif ikun klinikament indikat wara.

Fil-każ ta' għoti fl-istess hin ta' prodott mediċinali li jkun magħruf li jzid l-intervall QTc (ara sezzjoni 4.5), huwa rakkomandat monitoraġġ tal-ECG.

## Kontraċezzjoni

In-nisa jridu jingħataw informazzjoni komprensiva dwar il-prevenzjoni tat-tqala. Bħala rekwiżit minimu, in-nisa li jistgħu jinqabdu tqal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6).

## Tnaqqis fl-aċidità gastrika

L-assorbiment jiddgħajjef meta titnaqqas l-aċidità gastrika. M'għandhomx jingħataw mediċini li jinnewtralizzaw l-aċidu (eż. idrossidu tal-aluminju) għal mill-anqas sagħtejn wara t-tehid ta' ketoconazole. F'pazjenti b'aklorĥajdra, bħal ċerti pazjenti bl-AIDS u pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu soppressuri tas-sekrezzjoni tal-aċidu (eż. antagonisti ta' H<sub>2</sub>, inibituri tal-pompa tal-proton), huwa rakkomandat li ketoconazole jingħata ma' xarba aċiduża, pereżempju xarba tal-cola, meraq tal-laring.

Jekk jiġu mizjudja jew jitnehhew suppressuri tas-sekrezzjoni tal-aċidu mill-prodotti mediċinali konkomitanti, allura d-doża ta' ketoconazole għandha tiġi aġġustata skont il-livelli ta' kortisol.

## Interazzjoni potenzjali ma' prodotti mediċinali

Ketoconazole għandu potenzjal għoli ta' interazzjonijiet klinikament importanti ma' prodotti mediċinali. Ketoconazole jiġi metabolizzat prinċipalment permezz ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess hin ta' indutturi qawwija tal-enzimi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-bijodisponibbiltà ta' ketoconazole. Għandha ssir reviżjoni tal-prodotti mediċinali konkomitanti meta tinbeda l-kura b'ketoconazole peress li ketoconazole huwa inibitur b'saħħtu magħruf ta' CYP3A4. L-SmPC għal prodotti użati b'mod konkomitanti għandha tiġi kkonsultata għar-rakkomandazzjonijiet fir-rigward tal-għoti flimkien ma' inibituri b'saħħithom ta' CYP3A4.

Ketoconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4: l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ketoconazole tista' żżid l-esponiment tal-pazjenti għal numru ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati permezz ta' din is-sistema enzimatika (ara sezzjoni 4.5).

Ketoconazole huwa wkoll inibitur qawwi tal-P-gp: l-inibizzjoni tal-P-gp minn ketoconazole tista' żżid l-esponiment tal-pazjenti għal prodotti mediċinali li huma substrati tal-P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Substrati metabolizzati minn CYP3A4 u/jew tal-P-gp li huma magħrufa li jtaqlu l-intervall QT jistgħu jkunu kontraindikati jew mhux irrakkomandati skont l-effett osservat jew mistenni b'ketoconazole (jiġifieri li jirrizultaw f'tibdil fil-konċentrazzjoni fil-plażma, AUC, C<sub>max</sub> tal-mediċini) u l-margini terapewtiċi magħrufa tal-mediċini. Xi kombinazzjonijiet jistgħu jwasslu għal żieda fir-riskju ta' takiarritmiji ventrikolari, fosthom incidenzi ta' torsade de pointes, li hija aritmija potenzjalment fatali (ara Tabella 1 Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet għall-għoti fl-istess hin sezzjoni 4.5).

### Użu ma' prodotti mediċinali epatotossici

L-ghoti fl-istess hin ta' ketoconazole u prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li għandhom effett potenzjalment epatotossiku (eż. paracetamol) mhuwiex rakkomandat billi l-kombinazzjoni tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' hsara fil-fwied.

### Użu ma' pasireotide

L-ghoti fl-istess hin ta' ketoconazole u pasireotide mhuwiex rakkomandat billi l-kombinazzjoni tista' twassal għal titwil tal-QT f'pazjenti b' disturbi magħrufa fir-ritmu tal-qalb (ara sezzjoni 4.5).

### Disturbi infjammatorji/awtoimmuni koeżistenti

It-tahrix jew l-iżvilupp ta' disturbi infjammatorji/awtoimmuni ġie deskritt wara r-remissjoni tas-sindrome ta' Cushing, inkluż wara l-kura b' ketoconazole. Il-pazjenti bis-sindrome ta' Cushing u/jew disturbi infjammatorji/awtoimmuni koeżistenti għandhom jiġu sorveljati wara n-normalizzazzjoni tal-livelli tal-kortisol b' ketoconazole.

### Alkohol

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir kontra l-konsum tal-alkohol waqt li jkunu qegħdin jiehdu l-kura (ara sezzjoni 4.5).

### Twissija rigward l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih lactose.

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucosegalactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Terapija konkomitanti ma' prodotti mediċinali li huma kontraindikati waqt kura b' ketoconazole u li jirriżultaw f' reazzjonijiet avversi potenzjalment ta' periklu għall-ħajja:

- inibituri tal-HMG-CoA reductase metabolizzati minn CYP3A4 (eż simvastatin, atorvastatin u lovastatin) minhabba żieda fir-riskju ta' effett tossiku fuq il-muskoli skeletali, inkluż rabdomijolizi;
- eplerenone minhabba żieda fir-riskju ta' iperkalimja u pressjoni baxxa;
- sustanzi li l-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma jistgħu jiżdiedu u li jkollhom il-potenzjal ta' titwil tal-QT: methadone, disopyramide, quinidine, dronedarone, pimoziċ, sertindole, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazine, mizolastine, halofantrine;
- dabigatran minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada;
- triazolam, midazolam orali u alprazolam minhabba l-potenzjal għal sedazzjoni mtawla jew miżjuda u depressjoni respiratorja;
- alkaloidi tal-ergotina (eż. dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine u methylegometrine (methylegonovine) minhabba żieda fir-riskju ta' ergotiżmu u reazzjonijiet avversi vażospastiċi serji oħra;
- lurasidone;
- quetiapine minhabba żieda fir-riskju ta' tossiċità;
- telithromycin u clarithromycin f'pazjenti b' indeboliment sever tal-kliwi minhabba żieda fir-riskju ta' epatotossiċità u titwil tal-intervall QT;
- felodipine, nisoldipine minhabba żieda fir-riskju ta' edima u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb;
- colchicine f'pazjenti b' indeboliment tal-kliwi minhabba żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi severi;
- irinotecan minhabba bidla fil-metaboliżmu ta' dan il-prodott mediċinali;
- everolimus, sirolimus (magħruf ukoll bħala rapamycin) minhabba żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali;
- vardenafil f'irġiel ta' 'l fuq minn 75 sena minhabba ż-żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi;

- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) minhabba ż-żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi;
- fesoterodine u solifenacin f' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi;
- tolvaptan li jintuża għal marda speċifika msejha "sindrome ta' sekrezzjoni ta' ormoni antidijuretici mhux xierqa".

Il-lista ta' hawn fuq mhijiex lista inklussiva tal-komposti li jistgħu jinteragixxu ma' ketoconazole u li jistgħu jirriżultaw f'reazzjonijiet li jkunu ta' periklu għall-hajja.

#### Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-assorbiment ta' ketoconazole

Il-prodotti mediċinali li jaffettwaw l-aċidità gastrika jdgħajfu l-assorbiment ta' ketoconazole (ara sezzjoni 4.4).

#### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-metabolizmu ta' ketoconazole

Ketoconazole jiġi metabolizzat prinċipalment miċ-ċitokromu CYP3A4.

Prodotti mediċinali li jinduċu l-enzimi bħal rifampicin, rifabutin, carbamazepine, isoniazid, nevirapine, mitotane u phenytoin jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-bijodisponibbiltà ta' ketoconazole. L-użu ta' ketoconazole ma' indutturi qawwija tal-enzimi mhuwiex rakkomandat.

L-inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. antivirali bħal ritonavir, darunavir imsaħħah minn ritonavir u fosamprenavir imsaħħah minn ritonavir) jistgħu jżidu l-bijodisponibbiltà ta' ketoconazole, dawn il-prodotti mediċinali għandhom jintużaw b'kawtela meta jingħataw fl-istess hin ma' ketoconazole u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza adrenali. Id-doża ta' ketoconazole għandha tiġi aġġustata kif mehtieg.

#### Effetti ta' ketoconazole fuq il-metabolizmu tal-prodotti mediċinali l-oħra

- Ketoconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 u jista' jinibixxi l-metabolizmu tal-prodotti mediċinali metabolizzati minn din l-enzima. Dan jista' jirriżulta f'żieda u/jew titwil tal-effetti tagħhom, inklużi reazzjonijiet avversi.
- Dejta *in vitro* tindika li ketoconazole huwa inibitur ta' CYP1A2 u ma jinibixxix CYP 2A6 u 2E1 b'mod sinifikanti. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti l-inibizzjoni ta' CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 u 2D6 permezz ta' ketoconazole ma tistax tiġi eskluża.
- Ketoconazole jista' jinibixxi t-trasport ta' prodotti mediċinali mill-P-gp, li jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma.
- Ketoconazole jinibixxi l-BCRP (Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider) fi studji *in vitro*. Id-dejta tal-inibizzjoni tindika li riskju ta' interazzjoni ma' substrati tal-BCRP ma jistax jiġi eskluż fil-livell sistemiku b'dożi għoljin ħafna ta' ketoconazole. Madankollu, ketoconazole jista' jkun inibitur tal-BCRP fil-livell intestinali f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Fid-dawl tal-assorbiment rapidu ta' ketoconazole, it-teħid ta' substrati tal-BCRP għandu jiġi pospost għal sagħtejn wara t-teħid ta' ketoconazole.

#### *Tabella 1 Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet għall-ghoti fl-istess hin.*

L-interazzjonijiet bejn ketoconazole u prodotti mediċinali oħra huma elenkati fit-tabella ta' hawn taht (żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", u l-ebda bidla bħala "↔"). Il-grad ta' interazzjoni msemija hawn taht mhumiex valuri assoluti u jistgħu jkunu jiddependu fuq id-doża ta' ketoconazole mogħtija, jiġifieri ħafna mir-riżultati huma rrapportati wara doża ta' ketoconazole ta' 200 mg u tista' tkun mistennija interazzjoni aktar b'saħħitha f'doża oġhla u/jew f'intervall ta' dożagġ iqsar. Il-lista li ġejja mhijiex lista inklussiva tal-interazzjonijiet bejn ketoconazole u prodotti mediċinali oħra.



<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett mistenni fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin</b>
<b><i>Opioid analġesiku</i></b>		
Methadone	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet tal-methadone fil-plażma	Kontraindikati minhabba ż-żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari serji fosthom titwil tal-QT u torsade de pointes, jew depressjoni respiratorja jew tas-CNS (ara sezzjoni 4.3).
Buprenorphine IV u taħt l-ilsien	Buprenorphine: AUC: ↑ 1.5 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.7 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Id-doża ta' buprenorphine għandha tiġi aġġustata.
Alfentanil, fentanyl	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' alfentanil u fentanyl fil-plażma	Huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-effetti avversi (depressjoni respiratorja, sedazzjoni). Jista' jkun meħtieġ li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u fentanyl.
Oxycodone	Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' oxycodone fil-plażma	Monitoraġġ bir-reqqa. Id-doża ta' oxycodone tista' tiġi aġġustata.
<b><i>Antiarritmiċi</i></b>		
Disopyramide Quinidine	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' disopyramide u quinidine fil-plażma	Kontraindikati minhabba r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari serji fosthom titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.3).
Dronedarone	Dozi ripetuti ta' 200 mg ketoconazole kuljum irriżultaw f'żieda ta' 17-il darba fl-esponiment għal dronedarone	
Digoxin	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma	Huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta' digoxin.
<b><i>Antikoagulanti u mediċini kontra l-plejtlis</i></b>		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2.6 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 2.5 darbiet	Kontraindikati minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2.6 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.7 darbiet	Mhux rakkomandat minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.6 darbiet	Mhux rakkomandat minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2.2 darbiet  L-attività farmakoloġika globali ta' cilostazol tiżdied b'35% meta jingħata fl-istess hin ma' ketoconazole.	Monitoraġġ bir-reqqa Hija rakkomandata doża ta' 50 mg darbtejn kuljum ta' cilostazol flimkien ma' Ketoconazole HRA.
Warfarin u mediċini oħra jixbhu l-coumarin	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet tal-warfarin fil-plażma	Monitoraġġ bir-reqqa Rakkomandat monitoraġġ tal-INR (proporzjon internazzjonali normalizzat).
Edoxaban	AUC: ↑ 1.8 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.8 darbiet	Id-doża ta' edoxaban jeħtieġ li titnaqqas meta uzata b'mod konkomitanti, jekk jogħġbok ikkonsulta l-SmPC ta' edoxaban.

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett mistenni fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin</b>
<b><i>Antikonvulsanti</i></b>		
Carbamazepine Phenytoin	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine u phenytoin fil-plażma  Huwa mistennija ↓ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole fil-plażma. (induzzjoni tal-enzima CYP3A)	Mhux rakkomandat. (Ara wkoll “Effetti ta’ prodotti mediċinali oħra fuq il-metabolizmu ta’ Ketoconazole HRA ”).
<b><i>Antidijabetiċi</i></b>		
Repaglinide	Repaglinide: AUC: ↑ 1.2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.2 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista’ jkun mehtieg aġġustament fidoża ta’ repaglinide.
Saxagliptin	Saxagliptin: AUC: ↑ 2.5 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.6 darbiet Assoċjat ma’ tnaqqis fil-valuri korrispondenti għall-metabolit attiv	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista’ jkun mehtieg aġġustament fidoża ta’ saxagliptin.
Tolbutamide	Tolbutamide: AUC: ↑ 1.7 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista’ jkun mehtieg aġġustament fidoża ta’ tolbutamide.
<b><i>Anti-infettivi</i></b>		
Rifabutin Rifampicin Isoniazid	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta’ rifabutine fil-plażma. Huwa mistenni ↓ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta’ ketoconazole fil-plażma. (induzzjoni tal-enzima CYP3A4)	Mhux rakkomandat. (Ara wkoll “Effetti ta’ prodotti mediċinali oħra fuq il-metabolizmu ta’ Ketoconazole HRA ”)
Telithromycin Clarithromycin	Telithromycine: AUC: ↑ 2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.5 darbiet ↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta’ clarithromycin fil-plażma	Mhux rakkomandat. Kontraindikati f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi minhabba r-riskju ta’ titwil fl-intervall QT u reazzjonijiet avversi epatiċi serji (ara sezzjoni 4.3).
Isavuconazole	AUC: ↑ 5 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.1 darbiet	Mhux rakkomandat minhabba zieda fir-riskju tar-reazzjonijiet avversi ta’ isavuconazole, jekk jogħgbok ikkonsulta l-SmPC ta’ isavuconazole
Praziquantel	Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta’ praziquantel fil-plażma	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista’ jkun mehtieg aġġustament fidoża ta’ praziquantel.
<b><i>Mediċini kontra l-Emigranja</i></b>		
Alkaloidi tal-ergotina bħal dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine, methylethergometrine (methylethergonovine)	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet tal-alkaloidi tal-ergotina fil-plażma	Kontraindikati minhabba z-zieda fir-riskju ta’ ergotizmu u avvenimenti avversi vażospastiċi serji oħra (ara sezzjoni 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5.9 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 2.7 darbiet	Mhux rakkomandat.

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett mistenni fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin</b>
<i>Antineoplastiċi</i>		
Irinotecan	Irinotecan: AUC: ↑ 2.1 darbiet	Kontraindikati minhabba tibdil fil-metaboliżmu ta' dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1.5 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.5 darbiet Lapatinib: AUC: ↑ 3.6 darbiet Nilotinib: AUC: ↑ 3.0 darbiet Erlotinib: AUC: ↑ 1.9 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.7 darbiet Dasatinib Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' -Dasatinib fil-plażma Dabrafenib AUC: ↑ 1.7 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.3 darbiet Cabozantinib AUC: ↑ 1.4 darbiet C <sub>max</sub> : ↔	Mhux rakkomandat minhabba r-riskju ta' zieda fl-esponiment għal dawn il-mediċini u titwil tal-QT.
Ibrutinib	Ibrutinib : AUC : ↑ 24 darba C <sub>max</sub> : ↑ 29 darba	Mhux rakkomandat minhabba li jista' jżid it-tossiċità relatata ma' ibrutinib
Crizotinib	Crizotinib : AUC : ↑ 3.2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.4 darbiet	Mhux rakkomandat minhabba z-zieda fir-riskju ta' titwil tal-QT u reazzjonijiet epatiċi avversi serji.  Monitoraġġ ta' titwil tal-QT jekk użat b' mod konkomitanti.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1.4 darbiet Imatinib: AUC: ↑ 1.4 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.3 darbiet Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' docetaxel fil-plażma ↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' busulfan fil-plażma Cabazitaxel AUC: ↑ 1.3 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieg agġustament fid-doża ta' kull mediċina.
Paclitaxel	Paclitaxel: Ma dehret l-ebda bidla fil-konċentrazzjoni fil-plażma b'konċentrat ta' paclitaxel. Ma sarux studji b' monopartiċelli li jehlu bl-albumina.	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieg agġustament fid-doża ta' paclitaxel.
Vincristine, vinblastine (alkalojdi vinka)	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet tal-alkalojdi vinka fil-plażma	Monitoraġġ bir-reqqa billi jista' jikkawża bidu aktar kmieni u/jew zieda fis-severità tal-effetti sekondarji.

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett mistenni fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin</b>
<i>Antipsikotiċi, Ansjolitiċi u Ipnotiċi</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam orali	AUC: kienet osservata ↑ C <sub>max</sub> : kienet osservata ↑	Kontraindikati minhabba r-riskju ta' titwil jew zieda potenzjali fis-sedazzjoni u depressjoni respiratorja (ara sezzjoni 4.3).
Lurasidone	Lurasidone: AUC: ↑ 9 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 6 darbiet	Kontraindikati minhabba z-zieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.3).
Pimozide	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' pimozide fil-plażma.	Kontraindikati minhabba r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari serji fosthom titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.3).
Sertindole	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' sertindole fil-plażma.	Kontraindikati minhabba r-riskju ta' titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.3).
Quetiapine	Quetiapine: AUC: ↑ 6.2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 3.4 darbiet	Kontraindikati minhabba li jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine (ara sezzjoni 4.3).
Haloperidol	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' haloperidol fil-plażma.	Mhux rakkomandat minhabba z-zieda fir-riskju ta' titwil tal-QT u sintomi ekstrapiramidali. Jista' jkun mehtieg li titnaqqas id-doża ta' haloperidol.
Reboxetine	Reboxetine: AUC: ↑ 1.5 darbiet taż-żewġ enantjomers	Mhux rakkomandat minhabba l-margini terapewtiku dejjaq ta' reboxetine.
Midazolam IV	Midazolam: AUC: ↑ 1.6 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieg aġġustament fid-doża ta' midazolam IV.
Buspirone	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' buspirone fil-plażma.	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieg aġġustament fid-doża ta' buspirone.
Aripiprazole	Aripiprazole AUC: ↑ 1.6 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.4 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Id-doża ta' Aripiprazole għandha titnaqqas għal madwar in-nofs tad-doża preskritta tagħha.
Risperidone	↑ potenzjali fl-AUC ta' risperidone:	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieg aġġustament fid-doża ta' risperidone.
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Ketoconazole AUC: ↑ 2.7 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.5 darbiet (inibizzjoni tal-enzima CYP3A4 minn ritonavir)	Kontraindikati minhabba r-riskju ta' titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.3).

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett mistenni fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin</b>
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑2.2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑1.7 darbiet  Ombitasvir: AUC: ↑1.3 darbiet C <sub>max</sub> : ↔  Ketoconazole: AUC: ↑2.1 darbiet C <sub>max</sub> : ↑1.1 darbiet t <sub>1/2</sub> : ↑ 4 darbiet	Kontraindikati minhabba ż-żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.3)
Nevirapine	Ketoconazole: AUC: ↓0.28 darbiet C <sub>max</sub> : ↓0.56 darbiet Nevirapine: livelli fil-plażma: ↑1.15-1.28 darbiet meta mqabbel mal-kontrolli storiċi  (induzzjoni tal-enzima CYP3A)	Mhux rakkomandat
<b><i>Prodotti antivirali</i></b>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 3.4 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Id-doża ta' Maraviroc għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum.
Indinavir	Indinavir (600mg TID): AUC= 0.8 darbiet C <sub>min</sub> : ↑ 1.3 darbiet (Meta mqabbel ma' Indinavir 800 mg TID waħdu)	Monitoraġġ bir-reqqa. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' Indinavir għal 600 mg kull 8 sigħat.
Ritonavir	Ketoconazole: AUC: ↑3.4 darbiet C <sub>max</sub> : ↑1.6 darbiet  (inibizzjoni tal-enzima CYP3A)	Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' ketoconazole meta jingħata fl-istess hin ma' ritonavir mogħti bħala sustanza antiretrovirali jew bħala enhancer farmakokinetiku. (Ara wkoll "Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-metabolizmu ta' Ketoconazole HRA").
<b><i>Imblokkaturi Beta</i></b>		
Nadolol	Kienet osservata ↑ fil-koncentrazzjonijiet ta' nadolol fil-plażma	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' nadolol.
<b><i>Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju</i></b>		
Felodipine Nisoldipine	AUC: Kienet osservata ↑ C <sub>max</sub> : Kienet osservata ↑	Kontraindikati minhabba zieda fir-riskju ta' edima u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (ara sezzjoni 4.3).
Dihydropyridines oħra Verapamil	↑ potenzjali fil-koncentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini fil-plażma	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża tad-dihydropyridines u ta' verapamil.

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett mistenni fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin</b>
<b><i>Mediċini kardjovaskulari, Mixxellanji</i></b>		
Ranolazine	Ranolazine: AUC: ↑ 3.0 sa 3.9 darbiet	Kontraindikati minhabba l-potenzjal għal avvenimenti kardjovaskulari serji fosthom titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 2 darbiet	Mhux rakkomandat minhabba l-potenzjal ta' tossiċità epatika (ara sezzjoni 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1.8 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieġ aġġustament fid-doża ta' aliskiren.
<b><i>Dijuretici</i></b>		
Eplerenone	Eplerenone: AUC: ↑ 5.5 darbiet	Kontraindikati minhabba ż-żieda fir-riskju ta' iperkalimja u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.3).
<b><i>Mediċini gastrointestinali</i></b>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieġ aġġustament fid-doża ta' aprepitant
Domperidone	Domperidone: AUC: ↑ 3.0 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 3.0 darbiet	Mhux rakkomandat minhabba żieda fir-riskju ta' titwil tal-QT.
Naloxegol	<u>Naloxegol</u> AUC ↑ 12.9 darbiet C <sup>max</sup> ↑ 9.6 darbiet	Mhux rakkomandat
<b><i>Immunosoppressanti</i></b>		
Everolimus Sirolimus (rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15.3 darbiet C <sup>max</sup> : ↑ 4.1 darbiet Sirolimus (rapamycin): AUC: ↑ 10.9 darbiet C <sup>max</sup> : ↑ 4.4 darbiet	Kontraindikati minhabba ż-żieda kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini (ara sezzjoni 4.3).
Temsirolimus  Tacrolimus Ciclosporine Budesonide Ciclesonide	Temsirolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Metaboliti attivi ta' Ciclesonide: AUC: ↑ 3.5 darbiet  Bqija tal-mediċini Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini fil-plażma	Mhux rakkomandat sakemm ma jkunx neċessarju. Jista' jkun mehtieġ monitoraġġ bir-reqqa u aġġustament fid-doża ta' dawn il-mediċini.
Dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini fil-plażma	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun mehtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn il-mediċini.
<b><i>Mediċini li Jbaxxu l-Lipidi</i></b>		
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin*	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini fil-plażma	Kontraindikati minhabba żieda fir-riskju ta' tossiċità tal-muskoli skeletali, inkluż rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3).

<b>Prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku</b>	<b>Effett mistenni fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin</b>
<b>Mediċini Respiratorji</b>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.4 darbiet	Mhux rakkomandat minhabba zieda fir-riskju ta' titwil tal-QT.
<b>Mediċini Uroloġiċi</b>		
Fesoterodine Tolterodine Solifenacin	Metabolit attiv ta' Fesoterodine: AUC: ↑ 2.3 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 2.0 darbiet  Solifenacin: AUC: ↑ 3.0 darbiet  Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' tolterodine fil-plażma	Mhux rakkomandat minhabba zieda fir-riskju ta' titwil tal-QT. Fesoterodine u solifenacin huma kontraindikati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).
<b>Inibituri Phosphodiesterase(PDE5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 1.2 darbiet  Vardenafil: AUC: ↑ 10 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 4 darbiet  ↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil fil-plażma	Mhux rakkomandat minhabba z-zieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi.  Vardenafil huwa kontraindikant f'irġiel ta' 'l fuq minn 75 sena (ara sezzjoni 4.3).
<b>Oħrajn</b>		
Tolvaptan	Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' tolvaptan fil-plażma	Kontraindikant minhabba zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma (ara sezzjoni 4.3).
Mizolastine Halofantrine	↑ potenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini fil-plażma	Kontraindikant minhabba l-potenzjal ta' avvenimenti kardjovaskulari serji fosthom titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.3).
Colchicine	Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' colchicine fil-plażma	Mhux rakkomandat minhabba zieda potenzjali fit-tossiċità relatata ma' colchicine. Kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: ↑ 2 darbiet C <sub>max</sub> : ↑ 2 darbiet	Monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fiddoża ta' cinacalcet.
Ebastine	Kienet osservata ↑ fil-konċentrazzjonijiet ta' ebastine fil-plażma	Mhux rakkomandat minhabba zieda fir-riskju ta' titwil tal-QT.

\* Rosuvastatin mhuwiex substrat ta' CYP 3A4. Ketoconazole ma pproduċa l-ebda bidla fil-farmakokinetika ta' rosuvastatin, għalhekk, l-ghoti fl-istess hin ta' ketoconazole u rosuvastatin mhuwiex probabbli li jzid ir-riskju ta' tossiċità ta' rosuvastatin. Statins oħra li mhumiex substrati ta' CYP3A4 (pravastatin u fluvastatin) jistgħu jingħataw fl-istess hin ma' ketoconazole.

## Interazzjonijiet ohra

Gew irrappurtati każijiet eċċezzjonali ta' reazzjoni tixbah lil ta' disulfiram meta ketoconazole ngħata fl-istess hin mal-alkohol, ikkaratterizzata minn fwawar, raxx, edima periferali, dardir u wġiġh ta' ras. Is-sintomi kollha għaddew fi żmien ftit sigħat.

L-ġhoti fl-istess hin ta' ketoconazole u pasireotide mhuwiex rakkomandat billi l-kombinazzjoni tista' twassal għal titwil tal-QT f'pazjenti li jkollhom disturbi magħrufa fir-ritmu tal-qalb.

Ma hemm l-ebda evidenza li tissuġġerixxi li hemm interazzjoni bejn ketoconazole u inibituri ohra tal-isterojdogenesi (jigifieri metyrapone).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ketoconazole f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Dejta ta' qabel l-użu kliniku turi li ketoconazole jgħaddi minn ġol-plaċenta u huwa teratoġeniku. Ketoconazole huwa kontraindikant waqt it-tqala u m'għandux jintuza f'nisa li jistgħu johorġu tqal li ma jkunux qegħdin jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.3).

### Treddiġh

Billi ketoconazole jiġi eliminat fil-ħalib, l-ommijiet li jkunu qegħdin jiehdu l-kura m'għandhomx iredġhu waqt li jkunu qed jiġu kkurati b'Ketoconazole HRA (ara sezzjoni 4.3).

### Fertilità

Studji f'annimali wrew effetti fuq il-parametri riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ketoconazole għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar il-potenzjal ta' sturdament u ngħas (ara sezzjoni 4.8) u għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni jekk isehħ xi wieħed minn dawn is-sintomi.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti huma insuffiċjenza adrenali, dardir, rimettar, uġiġh addominali, dijarea, ħakk, raxx u zieda fl-enzimi tal-fwied.

L-aktar reazzjoni avversa serji hija l-epatotossiċità, primarjament bhala tossiċità epatoċellulari akuta iżda tista' tirriżulta wkoll f'korriment kolestatiku jew mudell imħallat ta' tossiċità. L-ASAT, l-ALAT, il-gammaGT, il-bilirubina u l-alkaline phosphatase għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli frekwenti waqt il-kura (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' ketoconazole giet evalwata abbażi tal-letteratura ppubblikata u l-użu ta' ketoconazole bhala kura antifungali.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taħt fit-tabella 2 huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi. Ir-raggruppamenti tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ),



komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli.

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom; l-ewwel jidhru l-aktar serji segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2: Incidenza tar-reazzjonijiet avversi u tal-anormalitajiet fir-risultati tal-laboratorju mmarkati fil-letteratura f'pazjenti adulti u adolexxenti

<b>Sistema tal- klassifika tal-organi</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Mhux komuni	Tromboċitopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Mhux komuni	Kundizzjonijiet allergiċi fosthom xokk anafilattiku, reazzjoni anafilattojdi u reazzjoni anafilattika u angjoedima
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>	Komuni	Insuffiċjenza adrenali
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux magħruf	Intolleranza tal-alkohol, anoressija, zieda fl-aptit
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	Mhux magħruf	Nuqqas ta' rquad, nervoziżmu
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Mhux komuni Mhux magħruf	Ugigh ta' ras, sturdament, hedla ta' nghas Zieda fil-pressjoni ġol-kranju (papilloedima, nefha tal-fontanelli), parasteżija
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Mhux magħruf	Fotofobija
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Mhux magħruf	Epistassi
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni Mhux magħruf	Dardir, ugigh addominali, rimettar, dijarea Dispepsja, gass fl-istonku, telf tal-kulur fl-ilsien, ħalq xott, disgewżja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Komuni hafna Rari	Testijiet abnormali tal-funzjoni tal-fwied Epatotossicità serja, inkluża suffeġra, epatite, nekrozi epatika, ċirrozi epatika, insuffiċjenza epatika li tinkludi każijiet li jehtiegu trapjant jew li jirrizultaw f'mewt.
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Komuni Mhux komuni Mhux magħruf	Ħakk, raxx Urtikarja, alopeċja Sensittività għad-dawl, eritema multiforme, dermatite, eritema, kseroderma
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Mhux magħruf	Ugigh fil-muskoli, artralġja
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	Mhux magħruf	Disturb mestrwali, azoospermja, disfunzjoni tal-erezzjoni, ginekomastja

<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Mhux komuni  Rari hafna Mhux magħruf	Astenja  Deni Edima periferali, telqa, fwawar
<i>Investigazzjonijiet</i>	Komuni hafna Mhux komuni Mhux magħruf	Żieda fl-enzimi tal-fwied Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits Tnaqqis temporanju fil-koncentrazzjonijiet tat-testosteron

### Deskrizzjoni ta' għazla ta' reazzjonijiet avversi

#### *Epatotossicità*

Tossicità epatika serja kkawżata minn kura b'ketoconazole hija rari (1/15000). L-aktar li ġie osservat kien korriment epatoċellulari akut kif kienu osservati wkoll korriment kolestatiku jew mudell imħallat ta' tossicità. Kazijiet fatali kienu rrapportati b'mod partikolari meta l-kura tkomplet minkejja żieda fl-enzimi tal-fwied. Kienu osservati żidiet fl-enzimi tal-fwied ( $\leq 5N$  u  $> 5N$ ) fi  $\sim 13.5\%$  u  $\sim 2.5\%$  tal-pazjenti rispettivament, u dawn sehew l-aktar fl-ewwel 6 xhur tal-kura. Il-livelli tal-enzimi tal-fwied reggħu lura għan-normal fi żmien 2-12-il ġimgha wara tnaqqis fid-doża jew it-twaqqif ta' ketoconazole. L-epatotossicità ma tidhirx li hija dipendenti fuq id-doża. Il-fatturi assoċjati potenzjali kollha ta' epatotossicità, u l-livelli abnormali ta' enzimi tal-fwied misjuba qabel il-bidu ta' ketoconazole, għandhom jittiehdu inkonsiderazzjoni qabel ma tiġi kkunsidrata kura b'ketoconazole. Ketoconazole m'għandux jingħata meta l-enzimi tal-fwied ikunu aktar mid-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal jew flimkien ma' prodotti mediċinali epatotossici oħra. Il-monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied għandu jitwettaq darba fil-ġimgha matul l-ewwel xahar tal-kura u mbagħad darba fix-xahar għal 6 xhur. F'każ li tinstab żieda fl-enzimi tal-fwied li tkun anqas minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-fwied u d-doża ta' kuljum għandha titnaqqas b'mill-anqas 200 mg. Jekk l-enzimi tal-fwied jiżdiedu għal aktar minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal, Ketoconazole għandu jitwaqqaf immedjatement u m'għandux jerga' jiġi introdott minhabba r-riskju ta' tossicità epatika serja.

#### *Insuffiċjenza adrenali*

Tista' ssehħ insuffiċjenza adrenali f'pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu ketoconazole mingħajr sostituzzjoni tal-kortikosterjodi (reġim ta' imblokk biss) jew jekk ma jkunx hemm terapija ta' sostituzzjoni suffiċjenti bil-glukokortikojdi (għall-pazjenti ttrattati b'reġim ta' imblokk u sostituzzjoni). Immonitorja u avża lill-pazjenti dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' ipokortisoliżmu (eż. dgħufija, għeja, anoressija, dardir, rimettar, pressjoni baxxa, iperkalimja, iponatrimija, iperkalimja jew ipoglicemija). L-insuffiċjenza adrenali tista' tinstab permezz ta' valutazzjoni klinika perijodika u monitoraġġ tal-livelli tal-kortisol fil-plażma/serum jew fis-saliva. F'każ ta' insuffiċjenza adrenali, il-kura b'Ketoconazole HRA għandha titwaqqaf b'mod temporanju jew titnaqqas id-doża u, jekk ikun meħtieġ, tiżdied terapija ta' sostituzzjoni tal-kortikosterojdi.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza tal-epatotossicità tista' tkun oghla fl-adolesxenti milli fl-adulti. Fil-letteratura, fost 24 pazjent pedjatriku li ngħataw ketoconazole, tnejn żviluppaw epatotossicità severa. Tifla ta' 14-il sena li kienet qed tiġi kkurata għall-marda ta' Cushing b'ketoconazole 200 mg darbtejn kuljum, xahar wara pprezentat suffejra, anoressija bid-deni, dardir u rimettar. Ketoconazole twaqqaf, iżda hija ddeterjorat malajr u mietet. Tifla ta' 17-il sena ngħatat kura b'ketoconazole 1,200 mg/jum għal karċinoma adrenali b'metastasi fil-fwied u kellha testijiet mibdula tal-funzjoni tal-fwied wara 22 ġurnata. Wara t-twaqqif ta' ketoconazole, l-enzimi tal-fwied reggħu lura għal livelli normali fi żmien 3 ġimghat (sezzjoni 5.1).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu maghruf għal ketoconazole. Id-doża massima li ntużat għall-kura tas-sindrome ta' Cushing hija 1,600 mg/jum.

F'każ ta' doża eċċessiva aċċidentali, il-kura tikkonsisti f'miżuri ta' sostenn. Sal-ewwel siegħa wara l-ingestjoni, jista' jsir hasil tal-istonku. Jista' jinghata faham attivat jekk jitqies xieraq.

Fil-każ ta' sinjali li jissuggerixxu insuffiċjenza adrenali, minbarra l-miżuri generali sabiex jiġi eliminat il-prodott mediċinali u jitnaqqas l-assorbiment tiegħu, għandha tiġi amministrata mill-ewwel doża ta' 100 mg ta' hydrocortisone, flimkien ma' infużjonijiet ta' ilma bil-melħ u glukozju. Se tkun mehtieġa sorveljanza mill-qrib: il-pessjoni tad-demmu u l-bilanċ tal-fluwidi u l-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati għal fit jiem.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: KORTIKOSTEROJDI GĦAL UŻU SISTEMIKU, Antikortikosteroidi, Kodiċi ATC: H02CA03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ketoconazole huwa inibitur tal-isterojdogenesi. Ketoconazole huwa derivattiv ta' imidazole li huwa inibitur qawwi tas-sintesi tal-kortisol li jirriżulta mill-abilità tiegħu li jinibixxi diversi enzimi taċ-ċitokromu P450 fil-glandoli adrenali. Ketoconazole jinibixxi primarjament l-attività ta' 17 $\alpha$ -hydroxylase, iżda jinibixxi wkoll passi ta' 11-hydroxylation, u f'doži aktar għoljin il-*cholesterol side-chain cleavage enzyme*. Għalhekk, ketoconazole huwa inibitur tas-sintesi tal-kortisol u tal-aldosterone. Ketoconazole huwa wkoll inibitur qawwi tas-sintesi tal-androġeni, billi jimpedixxi l-attività ta' C17-20 lyase fl-adrenali u anki fiċ-ċelloli Leydig.

Apparti mill-effett ta' imblokk adrenali, ketoconazole jista' jkollu wkoll effetti diretti fuq iċ-ċelloli ta' tumuri kortikotropiċi f'pazjenti bil-marda ta' Cushing.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ketoconazole fil-kura tas-sindrome ta' Cushing mill-kawżi kollha ġew deskritti permezz ta' diversi studji retrospettivi ppubblikati, analiżi ta' ċarts u rapporti ta' każijiet. Il-kontroll tal-livelli tal-kortisol, fis-serum/plażma jew fl-awrina, intuża sabiex tiġi valutata l-effikaċja tal-kura, flimkien mal-evalwazzjoni tas-sintomi kliniċi tas-sindrome ta' Cushing. Aktar minn 800 pazjent inghataw ketoconazole b'tul ta' żmien u modalitajiet varjabbli tal-kura. Madwar 200 pazjent inghataw il-kura għal aktar minn 6 xhur u xi wħud minnhom inghataw il-kura għal diversi snin.

Il-livelli tal-kortisol liberu fl-awrina (UFC) kienu normalizzati f'madwar 50% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ketoconazole. Ir-rati ta' rispons varjaw bejn 43 u 80% skont l-istudji u l-kriterji għad-definizzjoni ta' rispons. Madwar 75% tal-pazjenti kisbu tnaqqis ta' aktar minn 50% fil-livelli ta' UFC b'ketoconazole, meta mqabbel mal-livelli ta' qabel il-kura

#### *Terapija kombinata*

Ketoconazole ntuża kemm bhala terapija medika unika jew f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra, l-aktar ma' metyrapone, f'pazjenti b'marda aktar severa jew f'dawk li ma kinux qegħdin jirrispondu b'mod shiħ għal sustanza attiva waħda jew f'dawk li kienu jehtieġu tnaqqis fid-doża ta' mill-anqas wieħed mill-prodotti mediċinali sabiex itejbu t-tollerabilità. Ketoconazole ntuża wkoll ma' terapiji ohra fosthom kirurgija u radjazzjoni pitwitarja. B'mod generali, ketoconazole ntwera li huwa prodott mediċinali effettiv sabiex jiġu normalizzati l-livelli tal-kortisol fil-kawżi kollha tas-sindrome ta' Cushing u, jekk tiġi ttollerata, il-kura b'ketoconazole tista' tinzamm għal perjodu twil.

### *Fenomenu tal-ħarba*

F'madwar 10 sa 15 % tal-pazjenti kkurati b'ketoconazole, huwa osservat "fenomenu tal-ħarba" u jirrinforza l-ħtieġa ta' segwitu kliniku u bijokimiku fit-tul ta' dawn il-pazjenti. Jekk iseħħ dan il-fenomenu, tista' tkun meħtieġa zieda ulterjuri fid-doża, sabiex il-livelli tal-kortisol jinżammu fil-medda normali.

### **Użu fil-marda ta' Cushing**

Fil-letteratura hija disponibbli dejta minn 535 pazjent bil-marda ta' Cushing li ngħataw kura b'ketoconazole, flimkien ma' 13-il rapport ta' każijiet individwali. Fi studju retrospettiv imwettaq f'diversi ċentri Franciżi, 200 pazjent bil-marda ta' Cushing kienu segwiti bejn l-1995 u l-2012. Fl-aħħar viżta, 78 pazjent (49.3%) kienu kkontrollati, 37 pazjent (23.4%) kellhom kontroll parzjali bi tnaqqis ta' mill-anqas 50% fl-UFC (mingħajr normalizzazzjoni), u 43 pazjent (27.2%) kellhom livelli ta' UFC mhux mibdula. Fl-aħħar segwitu, is-sinjali kienu tjebu f'74/134 pazjent (55.2%), pressjoni għolja f'36/90 pazjent (40%), ipokalimja f'10/26 pazjent (38.4%), u dijabete mellitus fi 23/39 pazjent (59%).

### **Użu fis-sindrome ta' Ormon Adrenokortikotropiku (ACTH) ektopiku**

Kienet eżaminata dejta minn 91 pazjent bis-sindrome ta' ACTH ektopiku li ngħataw kura b'ketoconazole, flimkien ma' 18-il rapport ta' każijiet individwali. Fi studju Kanadiż, mit-12-il pazjent valutabbli (minn 15), 10 wrew tnaqqis fil-livelli ta' kortisol liberu fl-awrina, iżda hamsa biss kellhom riżoluzzjoni kompleta fuq dozi ta' ketoconazole ta' 400 sa 1200 mg/jum. Seħħ titjib kliniku fl-ipokalimja, l-alkalozi metabolika, id-dijabete mellitus, u l-pressjoni għolja anki fin-nuqqas ta' rispons ormonali komplet.

### **Użu fis-sindrome ta' Cushing indipendenti mill-ACTH**

Fil-letteratura hija disponibbli dejta minn 17-il pazjent b'tumuri adrenali u minn 2 pazjenti b'iperplasija adrenokortikali nodulari (NAH) primarja li ngħataw kura b'ketoconazole, flimkien ma' 17-il rapport ta' każijiet individwali ta' pazjenti b'tumuri beninni jew malinni jew NAH u 2 każijiet pedjatriċi tas-sindrome ta' McCune Albright. Għe nnotat titjib tas-sintomi kliniċi fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti wara l-bidu tal-kura. Madankollu f'pazjenti b'karċinoma adrenali kortikali, it-titjib tal-iperkortisolizmu b'ketoconazole kien limitat f'xi każijiet.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fil-letteratura hija disponibbli dejta dwar 24 pazjent pedjatriku b'sindrome ta' Cushing endoġenu li ngħataw kura b'ketoconazole, li 16 minnhom kellhom aktar minn 12-il sena u 8 kellhom anqas minn 12-il sena. Il-kura b'ketoconazole f'pazjenti pedjatriċi ppermettiet in-normalizzazzjoni tal-livelli tal-kortisol liberu fl-awrina u titjib kliniku, inkluż l-irkupru tar-rata tat-tkabbir u l-funzjoni gonadali, in-normalizzazzjoni tal-pressjoni tad-demm, il-karatteristiċi tas-sindrome ta' Cushing u t-telf tal-piż fil-biċċa l-kbira tal-każijiet. Id-dozi użati f'persuni adolexxenti ta' 1 fuq minn 12-il sena kienu simili għad-dozi użati f'pazjenti adulti li kellhom sindrome ta' Cushing ta' nisel endoġenu.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Ketoconazole huwa sustanza attiva dibazika dgħajfa u għalhekk jeħtieġ acidità għad-dissoluzzjoni u l-assorbiment. Konċentrazzjonijiet massimi medji fil-plażma ta' madwar 3.5 µg/ml jintlaħqu fi żmien siegħa sa sagħtejn, wara l-ghoti orali ta' doża wahda ta' 200 mg meħuda ma' ikla.

Is-C<sub>max</sub> u l-AUC jizdiedu b'mod aktar milli proporzjonali mad-doża. Fl-istat fiss, kienu rrapportati konċentrazzjonijiet massimi medji ta' 1.7µg/mL sa 15.6µg/mL għal dozi totali ta' kuljum ta' 200 mg sa 1,200 mg.

### Distribuzzjoni

*In vitro*, it-twaħħil mal-proteini tal-plażma huwa ta' madwar 99% l-aktar mal-frazzjon tal-albumina. Ketoconazole jiġi distribwit b'mod estensiv fit-tessuti; madankollu, proporzjon negligibbli biss ta' ketoconazole jilhaq il-fluwidu ċerebrosinali.

## Bijotrasformazzjoni

Ketoconazole jiġi metabolizzat b'mod estensiv f'numru kbir ta' metaboliti inattivi. Studji *in vitro* wrew li CYP3A4 hija l-enzima prinċipali involuta fil-metabolizmu ta' ketoconazole.

Ir-rotot metabolici prinċipali identifikati huma l-ossidazzjoni u d-degradazzjoni taċ-ċrieki imidazole u piperazine, l-O-dealkilazzjoni ossidattiva u l-idrossilazzjoni aromatika.

Ketoconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 u tal-P-gp. Ketoconazole ma ntweriex li jinduċi l-metabolizmu tiegħu stess.

## Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni mill-plażma hija bifazika b'half-life ta' sagħtejn matul l-ewwel 10 sigħat u wara ta' 8 sigħat. Il-half-life ta' ketoconazole tiżdied mad-doża u t-tul tal-kura. B'doži ta' > 400 mg/jum, kienu rrapportati half-lives ta' 3 sa 10 sigħat. Madwar 13% tad-doża tiġi eliminata fl-awrina, li 2 sa 4% minnha tkun prodott mediċinali mhux mibdul. Ir-rotta prinċipali tal-eliminazzjoni hija permezz tal-bila fl-apparat intestinali.

## Popolazzjoni speċjali

### *Tfal*

Fuq il-baži ta' dejta limitata, il-parametri farmakokinetici (AUC,  $C_{max}$  u half-life) ta' ketoconazole għal doži ta' 5 sa 10 mg/kg/jum, li jikkorrispondu bejn wieħed u ieħor għal doži ta' 200-800 mg fil-ġurnata, huma simili fil-popolazzjoni pedjatrika u dik adulta.

### *Indeboliment tal-kliwi*

Il-farmakokinetika ta' ketoconazole ma kinitx differenti b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom.

### *Pazjenti anzjani*

Ma saret l-ebda evalwazzjoni formali tal-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta' ketoconazole. Ma hemm l-ebda dejta li tissuggerixxi htieġa ta' aġġustament speċifiku għad-doża f'din il-popolazzjoni.

Dejta *in vitro* tindika li ketoconazole hu inibitur qawwi ta' OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 u OCT2 u xi ftit inqas ta' OAT1 u BSEP. L-inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi differenti f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti ta' ketoconazole ma tistax tiġi eskluża.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Il-profil tossikoloġiku ta' ketoconazole ġie stabbilit minn studji fit-tul fuq il-firien u l-klieb.

Fraġilità tal-ghadam u saqajn miksurin kienu rrapportati fil-firien iżda ma kinux osservati fi speċijiet oħra.

B'mod konsistenti mal-azzjoni farmakoloġika ta' ketoconazole, l-effetti kienu osservati fuq iċ-ċelloli adrenali u l-gonadi fil-firien u l-klieb.

Fil-firien u l-klieb kienu rrapportati żidiet fl-enzimi tal-fwied u bidliet istoloġiċi fil-fwied li kienu jikkonsistu minn akkumulazzjoni ta' lipofuscin relatata mad-doża wara għoti ripetuti ta' ketoconazole.

Studji elettrofizjoloġiċi wrew li ketoconazole jinibixxi l-komponent ta' attivazzjoni rapida tal-kurrent rettifikatur ittardjat tal-potassju tal-qalb, itawwal id-dewmien potenzjali tal-azzjoni, u jista' jtaqwal l-intervall QT. Madankollu ma kinux irregiſtrati modifiki tal-ECG fil-klieb b'doži kuljum sa 40 mg/kg mogħtija għal 12-il xahar.

Ketoconazole ma kienx ġenotossiku *in vitro* u *in vivo*. Madankollu, il-potenzjal ġenotossiku ma ġiex determinat sewwa għar-reġim ta' dożaġġ propost fil-kura tas-sindrome endoġenu ta' Cushing. Ketoconazole mhux karċinogeniku.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni, ketoconazole dgħajjed il-fertilità maskili u femminili. Doži ta' 25 mg/kg u oġhla f'firien u klieb maskili iproduċew abnormalitajiet fl-isperma u naqqsu l-fertilità fil-firien. Ketoconazole f'doži sa 40 mg/kg ma kellux effetti fuq il-fertilità femminili fil-firien, filwaqt li doži ta' 75 mg/kg u oġhla

naqqsu r-rata tat-tqala u n-numru ta' siti tal-impjant. Doži ta' 80 u 160 mg/kg impedew l-ovulazzjoni f'firien immaturi. Ketoconazole f'doži ta' 40 mg/kg/jum u oghla pproduċa evidenza ta' embrijotossicità u teratoġenicità fil-firien u l-fniek. L-effetti teratoġeniċi osservati kienu prinċipalment anormalitajiet skeletali, fosthom palat mixquq, swaba' qosra (brachydactylia), nuqqas ta' xi swaba' (ectrodactylia) u swaba' mwahhlin flimkien (syndactylia). Il-kura ta' firien żgħar għal 30 ġurnata minn meta kellhom 21 jum ittardjat il-bidu tal-pubertà. Ma jistgħux jiġu esklużi effetti fuq ir-riproduzzjoni umana.

Studji f'firien tqal u fi fniek tal-Indi bi <sup>3</sup>H-ketoconazole jindikaw li ketoconazole jgħaddi minn ġol-plaċenta.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Lamtu tal-qamħirrum  
Lactose monohydrate  
Povidone  
Microcrystalline cellulose  
Silica colloidal  
Magnesium stearate

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-PVC/Aluminju ta' 10 pilloli  
Pakketti li fihom 60 pillola (6 folji ta' 10 pilloli).

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Franza

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/965/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru, 2014

Data tal-aħħar tiġdid: <JJ xahar SSSS>

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

jew

Polfarmex S.A.  
ul. Jozefow 9  
99-300 Kutno  
Il-Polonja

Fuq il-fuljett ta' taghrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### • **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### • **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Regjistru li jinvolve aktar minn pajjiż wiehed, ta' osservazzjoni sabiex jiġbor informazzjoni klinika dwar pazjenti bis-Sindromu ta' Cushing esposti b' Ketoconazole (preferibbilment bl-użu tar-Regjistru Ewropew eżistenti dwar is-sindromu ta' Cushing (ERCUSYN) fejn dan ikun fattibbli), sabiex jevalwa t-tendenzi tal-użu tal-medicini u sabiex tiġi ddokumentata s-sigurtà (eż. epatotossicità, titwil tal-QT) u l-effikaċja ta' ketoconazole.</p>	<p>Sottomissjoni ta' kull sena</p>

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ketoconazole HRA 200 mg pilloli  
ketoconazole

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 200 mg ta' ketoconazole.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose.  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/965/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ketoconazole HRA

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ketoconazole HRA 200 mg pilloli  
ketoconazole

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

HRA Pharma Rare Diseases

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ketoconazole HRA 200 mg pilloli ketoconazole

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Ketoconazole HRA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ketoconazole HRA
3. Kif għandek tiehu Ketoconazole HRA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ketoconazole HRA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Ketoconazole HRA u għalxiex jintuża**

Ketoconazole HRA huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva ketoconazole b'attività antikortikosteroidje. Jintuża għall-kura tas-sindrome endoġenu ta' Cushing (meta l-ġisem jipproduċi eċċess ta' kortisol) f'persuni adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq.

Is-sindrome ta' Cushing huwa kkawżat minn produzzjoni eċċessiva ta' ormon imsejjah kortisol li jiġi prodott mill-glandoli adrenali. Ketoconazole HRA huwa kapaċi jimblokka l-attività tal-enzimi responsabbli għas-sintesi tal-kortisol u konsegwentement huwa kapaċi jnaqqas il-produzzjoni eċċessiva tal-kortisol mill-ġisem tiegħek u jtejjeb is-sintomi tas-sindrome ta' Cushing.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ketoconazole HRA**

##### **Tihux Ketoconazole HRA**

- jekk inti allergiku għal ketoconazole u/jew għal kwalunkwe mediċina antifungali imidazole, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk inti tqila
- jekk qed tredda'
- jekk għandek storja ta' taħbit tal-qalb irregolari
- jekk qed tiehu xi wahda mill-mediċini li ġejjin:
  - ċerti mediċini li jbaxxu l-kolesterol fid-dem: simvastatin, atorvastatin, lovastatin

- ċerti mediċini għall-qalb: epleronone, dronedarone, disopyramide, felodipine, nisoldipine, ranolazine
- ċerti mediċini użati għall-kura tal-paludizmu: quinidine, halofantrine
- ċerti mediċini użati għal disturbi severi fis-saħħa mentali u depressjoni severa: pimozide, sertindole, lurasidone, quetiapine
- ċerti mediċini użati għall-allergiji: mizolastine
- dabigatran – mediċina użata biex tipprevjeni l-formazzjoni tal-emboli
- ċerti mediċini li jgħinu fl-irqad u għall-ansjetà: triazolam, alprazolam, midazolam (meħud mill-ħalq)
- ċerti mediċini użati għall-attakki tal-emigranja: dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine) ergotamine u methylergometrine (methylergonovine)
- ċerti mediċini użati fil-kanċer: irinotecan, everolimus
- sirolimus: użat sabiex jimpedixxi lill-gisem milli jirrifjuta trapjant tal-kliewi
- tolvaptan li jintuża għal marda speċifika msejha “sindrome tas-sekrezzjoni inadegwata tal-ormon anti-dijuretiku”
- vardenafil f’irġiel ta’ 75 sena – mediċina għall-kura tad-disfunzjoni tal-erezzjoni f’irġiel adulti
- ċerti mediċini għall-HIV: saquinavir/ritonavir, saquinavir
- ċerti mediċini għall-kura tal-epatite Ċ (kronika) (marda infettiva li taffettwa l-fwied, ikkawzata mill-virus epatite Ċ) fit-tul: Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)
- methadone: mediċina għall-kura tad-dipendenza mid-drogi
- F’pazjenti b’distrubi fil-kliewi:
  - colchicine: mediċina għall-kura tal-gotta
  - fesoterodine u solifenacin: mediċini għall-kura tas-sintomi ta’ buzzieqa tal-awrina attiva żżejjed
  - telithromycin u clarithromycin: mediċini użati għall-kura tal-infezzjonijiet

Tiħux Ketoconazole HRA jekk tapplika għalik xi waħda minn dawn ta’ hawn fuq. Jekk m’intix ċert, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Ketoconazole HRA.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Ketoconazole HRA.

#### *Mard tal-fwied*

Tkellek mat-tabib tiegħek jekk għandek storja ta’ mard tal-fwied. Għandek tkun taf li t-testijiet tal-enzimi tal-fwied tiegħek se jiġu mmonitorjati b’mod regolari qabel ma tibda l-kura, darba fil-gimgha matul l-ewwel xahar wara li jinbeda Ketoconazole HRA u mbagħad kull xahar għal 6 xhur minħabba r-riskju ta’ tossiċità epatika serja. Huma se jiġu ċekkjati mill-ġdid wara f’każ li t-tabib tiegħek iżid id-doża ta’ kuljum tiegħek ta’ ketoconazole. **Għandek twaqqaf il-kura tiegħek u tikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk thossok ma tiflahx jew jekk thoss sintomi bħal telf tal-aptit, dardir, rimettar, gheja, suffejra, uġigh addominali jew awrina skura.**

#### *Reġim ta’ dożaġġ speċifiku*

Jekk tieħu terapija ta’ sostituzzjoni bil-glukokortikoidi flimkien mal-kura tiegħek b’Ketoconazole HRA, it-tabib tiegħek għandu jinfurmak dwar kif tadatta t-terapija ta’ sostituzzjoni tiegħek bil-glukokortikoidi jekk tkun taħt stress jew ikollok operazzjoni jew infezzjoni. Barra minn hekk, inti għandek tirċievi kard tal-emergenza u għandek tkun mgħammar b’sett tal-glukokortikoidi tal-emergenza.

#### *Funzjoni adrenali*

Il-funzjoni adrenali tiegħek se tiġi mmonitorjata f’intervalli regolari billi din hija l-kura standard fis-segwitu tat-terapija għas-sindrome ta’ Cushing u billi tista’ sseħħ insuffiċjenza adrenali waqt il-kura. Inti għandek tikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal dgħufija, gheja, nuqqas ta’ aptit, dardir, rimettar jew pressjoni baxxa tad-demem.

### *Mard tal-qalb*

Ketoconazole HRA jista' jibdel il-mod kif thabtat qalbek – din tista' tkun haġa serja. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel, jekk ikollok palpazzjonijiet jew taħbita tal-qalb irregolari waqt il-kura.**

### *Disturbi infjammatorji/awtoimmuni koeżistenti*

Għid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn disturb awtoimmuni, inti tiġi mmonitorjat/a mill-qrib.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina mhijiex rakkomandata għal tfal ta' taht it-12-il sena minhabba n-nuqqas ta' dejta f'dawn il-pazjenti.

### **Prodotti mediċinali oħra u Ketoconazole HRA**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. **Hemm xi mediċini li ma jridux jittieħdu ma' Ketoconazole HRA (ara sezzjoni 2).** Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal aktar informazzjoni jekk qed tiehu Ketoconazole HRA ma' mediċini oħra.

Il-mediċini li jistgħu jinteraġixxu ma' Ketoconazole HRA jinkludu:

- pasireotide, medicina oħra użata għall-kura ta' subset tas-sindrome ta' Cushing minhabba li din tista' twassal għal effetti sekondarji severi f'pazjenti li jkunu jbatu minn disturbi fil-qalb
- mediċini li jittieħdu mill-ħalq li jimpedixxu milli jiffurmaw emboli tad-dem: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol, warfarin u oħrajn tat-tip tal-coumarin
- mediċini għall-HIV bħal maraviroc, indinavir, nevirapine, ritonavir
- ċerti mediċini użati għall-kanċer bħall-alkalojdi vinka, busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paclitaxel, vincristine, vinblastine, cabozantinib, dabrafenib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- ċerti mediċini użati għall-kura tal-infezzjonijiet: rifabutin, telithromycin, rifampicin, isoniazide, clarithromycin, isavuconazole
- ċerti antidijabetiċi: repaglinide, saxagliptin, tolbutamide
- ċerti mediċini użati għal disturbi mentali: buspirone, aripiprazole, haloperidol, reboxetine, risperidone
- ċerti mediċini għall-qalb – verapamil, digoxin, nadolol, aliskiren
- ċerti antikonvulsanti: carbamazepine, phenitoīn
- ċerti glukokortikojdi – bħal budesonide, fluticasone, dexamethasone, methylprednisolone, ciclesonide
- ċerti mediċini qawwiya li jnaqqsu l-uġiġħ (narkotiċi) – bħal alfentanil, fentanil, buprenorphine (injezzjoni u taht l-ilsien), oxycodone
- ċerti mediċini użati għad-dardir u r-rimettar: domperidone, aprepitant
- naloxegol (medicina għall-kura tal-istitikezza kkawzata speċifikament minn mediċini għal kontra uġiġħ qawwi)
- solifenacin, fesoterodine f'pazjenti b'indeolimenti tal-kliwi
- oħrajn: sildenafil, tolterodine, mitotane, praziquantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (b'injezzjoni), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinalcacet, tacrolimus, ebastine, ciclosporine, colchicine

M'għandekx tiehu antaċidi (eż. idrossidu tal-aluminju) jew mediċini oħra għall-indigestjoni tal-aċidu għal mill-anqas sagħtejn wara t-teħid ta' Ketoconazole HRA (ara s-sezzjoni "Twissijiet u Prekawzzjonijiet").

### **Ketoconazole HRA mal-alkohol**

M'għandux jiġi kkunsmat alkohol waqt kura b'ketoconazole.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Tihux dan il-prodott mediċinali waqt it-tqala. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek jekk qed tiehu Ketoconazole HRA.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ġew irrappurtati sturdament jew hedla ta' nġhas waqt il-kura b'Ketoconazole HRA. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thoss dawn is-sintomi.

### **Ketoconazole HRA fih il-lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

### **3. Kif għandek tiehu Ketoconazole HRA**

Il-bidu u s-segwitu tal-kura għandhom jiġu ssorveljati minn speċjalisti fl-endokrinologija.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jittestjalek id-demm qabel tibda l-kura u b'mod regolari matul il-kura biex isib kwalunkwe anormalità possibbli u anki biex ikejjel il-livelli tal-kortisol. Id-doża se tiġi adattata għall-kundizzjoni tiegħek bil-għan li jergħu jiġu stabbiliti livelli normali tal-kortisol.

Id-doża tal-bidu rakkomandata generalment hija 600 mg kuljum meħuda mill-ħalq (3 pilloli kuljum fi 3 ħinijiet maqsuma). Tista' tkun meħtieġa doża ta' kuljum minn 400 mg kuljum (2 pilloli) sa 1,200 mg kuljum (6 pilloli) meħuda b'mod orali fi 2 sa 3 dozi maqsuma biex jergħu jiġu stabbiliti l-livelli tal-kortisol normali tiegħek.

#### **Jekk tiehu Ketoconazole HRA aktar milli suppost**

Jekk tiehu aktar mid-doża preskritta ta' Ketoconazole HRA, inti trid tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

#### **Jekk tinsa tiehu Ketoconazole HRA**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża waħda, hu din id-doża malli tiftakar. Imbagħad kompli bl-iskeda regolari kif preskritta. M'għandekx tbiddel id-doża preskritta waħdek.

#### **Jekk tieqaf tiehu Ketoconazole HRA**

Jekk twaqqaf il-kura tiegħek b'Ketoconazole HRA, il-livell tal-kortisol tiegħek jista' jerga' jizdied u s-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jitfaċċaw. Għalhekk, tiqafx tiehu Ketoconazole HRA sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Rarament jistgħu jsehħu problemi fil-fwied (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000).

Tieħux Ketoconazole HRA u għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk thoss xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras qawwi jew vista mċajpra li jdumu għal hin twil
- nuqqas qawwi tal-aptit (anoressija)
- telf tal-piż
- dardir jew rimettar
- għeja mhux tas-soltu jew deni
- uġiġħ fl-istonku
- dghufija fil-muskoli
- sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-ġhajnejn
- awrina skura mhux tas-soltu jew ippurgar ċar

Insuffiċjenza adrenali hija komuni u tista' tkun effett sekondarju serju. Ketoconazole HRA jista' jbbaxxi temporanjament l-ammont ta' ormoni prodotti mill-glandoli adrenali tiegħek (kortisol) għal taħt il-medda normali, iżda t-tabib tiegħek se jikkoreġi dan billi juża mediċini xierqa bl-ormoni jew billi jaġġusta d-doża ta'

Ketoconazole HRA. Inti għandek tikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal dgħufija, għeja, telf tal-aptit, dardir, rimettar, pressjoni baxxa tad-demmm.

#### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):**

- Livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied fid-demmm tiegħek

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):**

- Dardir
- Uġiġħ fiż-żaqq
- Rimettar
- Dijarea
- Reazzjonijiet tal-ġilda (ħakk, raxx)

#### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):**

- Reazzjonijiet allergiċi li, rament, jistgħu jkunu serji
- Tibdil fil-markers tal-laboratorju
- Tnaqqis fl-ammont tal-plejtlits
- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament
- Ngħas
- Reazzjonijiet tal-ġilda (urtikarja)
- Twaqqiġħ tax-xaġħar
- Għeja

#### **Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):**

- Piressija (deni)

#### **Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):**

- Nuqqas ta' rqaq
- Nervożiżmu
- Intolleranza għall-alkohol
- Telf tal-aptit jew zieda fl-aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Sensazzjoni ta' tingiż jew tmemnim
- Dwejjaq mid-dawl
- Fsada mill-immieħer
- Dispepsja (diġestjoni mhux tajba)
- Gass fl-istonku
- Telf tal-kulur tal-ilsien
- Ħalq xott
- Tfixkil fis-sens tat-toġħma
- Ħmura fil-ġilda, tinxef il-ġilda, ħakk fil-ġilda
- Fotosensittività (zieda fir-reazzjoni għad-dawl tax-xemx: ħmura, raxx bil-ħakk)
- Majalġja (uġiġħ fil-muskoli)
- Artralġja (uġiġħ fil-ġogi)
- Disturbi mestrwali
- Azoospermja (l-ebda għadd tal-isperma)
- Disfunzjoni tal-erezzjoni
- Ginekomastja (tkabbir fit-tessut tas-sider fl-irġiel)
- Edima periferali (idropsija fl-estremittajiet)
- Telqa
- Fwawar
- Tnaqqis temporanju fit-testosteron, ormon tal-irġiel (androġen) magħmul mill-ġisem, prodott l-aktar fit-testikoli

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen Ketoconazole HRA**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

- Tużax din il-medičina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medičina ma tehtieg ebda kundizzjoni ta' ħzin speċjali
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Ketoconazole HRA**

- Is-sustanza attiva hi ketoconazole. Kull pillola fiha 200 milligramma ketoconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma lamtu tal-qamħirrum, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), povidone, microcrystalline cellulose, silica colloidal, magnesium stearate

### **Kif jidher Ketoconazole HRA u l-kontenut tal-pakkett**

Ketoconazole HRA jiġi f'pakketti li fihom 60 pillola.

Il-pillola hija offwajt għal lewn il-krema ċar, tonda, b'dijametru ta' 10 mm, bikonvessa.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Franza

Tel : + 33 1 40 33 93 14

### **Manifattur**

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d' Auvergne

Franza

jew

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Il-Polonja

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'.**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medičina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.