

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketoconazole HRA 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 200 mg ketokonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 19 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała do jasnokremowej, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ketoconazole HRA jest wskazany do stosowania w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem z zakresu endokrynologii lub chorób wewnętrznych i dysponujących odpowiednimi środkami do monitorowania odpowiedzi biochemicznej, ponieważ w celu spełnienia potrzeby leczniczej pacjenta, konieczne jest dostosowanie dawki na podstawie normalizacji stężeń kortyzolu.

Dawkowanie

Rozpoczynanie leczenia

Zalecana dawka podczas rozpoczynania leczenia u osób dorosłych i młodzieży to 400–600 mg na dobę przyjmowane doustnie w dwóch lub trzech podzielonych dawkach. Dawkę tę można szybko zwiększyć do 800 mg –1200 mg na dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Podczas rozpoczynania leczenia należy co kilka dni i (lub) tygodni kontrolować stężenie wolnego kortyzolu w 24-godzinnej (dobowej) zbiórce moczu.

Dostosowanie dawkowania

Dawkę dobową ketokonazolu należy okresowo dostosowywać na podstawie indywidualnej oceny w celu normalizacji stężeń wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu.

- Jeśli stężenia wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu są większe niż stężenia z zakresu wartości prawidłowych, można rozważyć zwiększanie dawki o 200 mg na dobę co 7–28 dni tak długo, jak pacjent będzie tolerował taką dawkę.
- W celu przywrócenia prawidłowych stężeń kortyzolu konieczne może być zastosowanie dawki podtrzymującej od 400 mg/dobę do maksymalnie 1200 mg/dobę, podawanej doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych. W większości publikacji dawka podtrzymująca wynosiła 600–800 mg/dobę.
- Po ustaleniu skutecznej dawki ketokonazolu, monitorowanie stężenia wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu można prowadzić co 3–6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- W przypadku wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy, w zależności od ciężkości tego zdarzenia, dawkę ketokonazolu należy zmniejszyć o co najmniej 200 mg/dobę lub tymczasowo przerwać leczenie i (lub) zastosować terapię kortykosteroidami, aż do ustąpienia niedoczynności kory nadnerczy. Następnie można wznowić leczenie ketokonazolem w mniejszej dawce (patrz punkt 4.4).
- Leczenie ketokonazolem można przerwać gwałtownie, bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki, jeśli jest to konieczne ze względu na zmianę strategii leczenia (np. z powodu zabiegu chirurgicznego).

Monitorowanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia należy obowiązkowo:

- określić aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny;
- poinformować pacjentów o ryzyku hepatotoksyczności, w tym o konieczności przerywania leczenia i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia złego samopoczucia lub objawów, takich jak jadłowstręt, nudności, wymioty, zmęczenie, żółtaczka, ból w jamie brzusznej oraz ciemne zabarwienie moczu. W takiej sytuacji należy natychmiast przerwać leczenie i wykonać badania czynnościowe wątroby.

Ze względu na stwierdzone hepatotoksyczne działanie ketokonazolu, leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest ponad dwukrotnie większa od górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (patrz punkt 4.3).

W trakcie leczenia:

- należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną;
- należy dokonywać pomiaru aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej) oraz stężenia bilirubiny w krótkich odstępach czasu:
 - o cotygodniowo przez jeden miesiąc po rozpoczęciu leczenia;
 - o następnie co miesiąc przez 6 miesięcy;
 - o co tydzień przez okres jednego miesiąca po każdorazowym zwiększeniu dawki.

W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych do wartości nie większych niż trzykrotne wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, należy częściej wykonywać badania czynnościowe wątroby, a dawkę dobową należy zmniejszyć o co najmniej 200 mg.

Jeśli aktywność enzymów wątrobowych osiągnie co najmniej trzykrotną wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, należy natychmiast przerwać stosowanie ketokonazolu i nie wznowiać leczenia z jego użyciem z powodu ryzyka ciężkiej hepatotoksyczności. W przypadku wystąpienia klinicznych objawów zapalenia wątroby, należy niezwłocznie przerwać podawanie ketokonazolu.

W przypadku leczenia długotrwałego (trwającego ponad 6 miesięcy):

Mimo że hepatotoksyczność obserwuje się zwykle podczas rozpoczynania leczenia i w okresie pierwszych sześciu miesięcy jego trwania, należy prowadzić monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych zgodnie z kryteriami medycznymi. W sytuacji zwiększenia dawki po pierwszych sześciu miesiącach leczenia należy

w ramach środków ostrożności powtarzać monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych co tydzień przez jeden miesiąc.

Schematy dawkowania w leczeniu podtrzymującym

Leczenie podtrzymujące można prowadzić na jeden z dwóch następujących sposobów:

- schemat polegający jedynie na blokowaniu syntezy: można kontynuować podawanie dawki podtrzymującej ketokonazolu w sposób opisany powyżej;
- schemat polegający na blokowaniu syntezy i suplementacji: dawkę podtrzymującą ketokonazolu należy dalej zwiększyć o 200 mg i równocześnie zastosować leczenie uzupełniające niedobór kortykosteroidów (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania ketokonazolu u osób w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak nie ma dowodów sugerujących konieczność szczególnego dostosowania dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne ketokonazolu nie różnią się istotnie w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi, jednak dostępne dane są ograniczone. W przypadku tej grupy pacjentów nie ma zaleceń dotyczących szczególnego dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie ketokonazolu jest przeciwwskazane u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów z poziomem enzymów wątrobowych dwukrotnie przekraczającym górną granicę wartości prawidłowych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ketoconazole HRA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat. W punktach 4.8, 5.1 i 5.2 opisano aktualnie dostępne dane, ale nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną bądź na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy z grupy pochodnych imidazolu.
- Ostra lub przewlekła choroba wątroby i (lub) aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia większa niż dwukrotna wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QTc.
- Leczenie skojarzone z użyciem któregośkolwiek z wymienionych poniżej produktów leczniczych, które mogą powodować interakcje i prowadzić do potencjalnie zagrażających życiu reakcji niepożądanych (patrz punkt 4.5):

- inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez enzym CYP3A4 (np. symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna) ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności względem mięśni szkieletowych, w tym rabdomiolizy;
- eplerenon ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii i niedociśnienia;
- substancje, w przypadku których jest możliwe zwiększenie ich stężenia w osoczu i które potencjalnie wydłużają odstęp QT: metadon, dyzopiramid, chinidyna, dronedaron, pimozyd, sertyndol, sakwinawir (sakwinawir/rytonawir 1000 mg/100 mg dwa razy na dobę), ranolazyna, mizolastyna, halofantryna;
- dabigatran ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia;
- triazolam, podawany doustnie midazolam oraz alprazolam ze względu na możliwość przedłużonej lub nasilonej sedacji oraz depresji układu oddechowego;
- alkaloidy sporyszu [np. dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina oraz metyloergometryna (metyloergonowina)], ze względu na zwiększone ryzyko ergotyzmu oraz innych ciężkich naczynioskurczowych reakcji niepożądanych;
- lurazydon;
- kwetiapina, ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności;
- telitromycyna i klarytromycyna w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ze względu na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności oraz wydłużenia odstępu QT;
- felodypina, nisoldypina ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku oraz zastoinowej niewydolności serca;
- kolchicyna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych;
- irynotekan, ze względu na zmianę metabolizmu tego produktu leczniczego;
- ewerolimus, syrolimus (występujący również pod nazwą rapamycyna), ze względu na zwiększenie ich stężenia w osoczu;
- wardenafil w przypadku mężczyzn w wieku powyżej 75 lat, ze względu na zwiększone ryzyko reakcji niepożądanych;
- parytaprewir/ombitaswir (rytonawir), ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych;
- fezoterodyna oraz solifenacyna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek;
- tolwaptan stosowany w przypadku określonej choroby zwanej „zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego”.

Powyższy wykaz nie obejmuje wszystkich substancji, które mogą wchodzić w interakcje z ketokonazolem i skutkować reakcjami potencjalnie zagrażającymi życiu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie czynności wątroby

W przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących ketokonazol należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów (patrz punkt 4.2).

Monitorowanie czynności kory nadnerczy

Czynność kory nadnerczy należy monitorować w regularnych odstępach czasu, gdyż może wystąpić w trakcie leczenia niedoczynność kory nadnerczy w razie względnego niedoboru kortyzolu na skutek zwiększonego zapotrzebowania na glikokortykoidy (np. w sytuacji stresowej, w przypadku zabiegu chirurgicznego lub zakażenia) i (lub) podczas nadmiernego stosowania ketokonazolu (w przypadku

pacjentów leczonych z użyciem schematu samego blokowania syntezy), lub jeśli uzupełnianie niedoborów glikokortykoidów jest niewystarczające (w przypadku pacjentów leczonych z użyciem schematu blokowania syntezy i stosowania suplementacji).

Należy monitorować co najmniej stężenie kortyzolu w surowicy lub osoczu i (lub) ślinie i (lub) wolnego kortyzolu w moczu w podczas jednego tygodnia po rozpoczęciu leczenia ketokonazolem, a następnie okresowo. Po uzyskaniu prawidłowych lub zbliżonych do docelowych stężeń kortyzolu w surowicy/osoczu/wolnego kortyzolu w moczu oraz ustaleniu skutecznej dawki ketokonazolu, monitorowanie można prowadzić co 3–6 miesięcy (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących dostosowania dawki w przypadku wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy).

Wszystkich pacjentów należy monitorować oraz poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedoborem kortyzolu [np. osłabienie, zmęczenie, jadłowstręt, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niedociśnienie, hiponatremia, hiperkaliemia i (lub) hipoglikemia].

Jeśli objawy kliniczne sugerują niedoczynność kory nadnerczy, należy zmierzyć stężenie kortyzolu i tymczasowo przerwać podawanie ketokonazolu lub zmniejszyć jego dawkę, a także wprowadzić suplementację kortykosteroidami, o ile to konieczne. Następnie można wznowić leczenie ketokonazolem w mniejszej dawce (patrz punkt 4.2).

Schemat leczenia polegający na blokowaniu syntezy i stosowaniu suplementacji

Pacjentów leczonych według schematu blokowania syntezy i stosowania suplementacji należy poinstruować o konieczności dostosowania leczenia glikokortykoidami w sytuacjach stresowych (patrz punkt 4.2). Dodatkowo powinni oni otrzymać kartę z informacjami ratunkowymi oraz ratunkowy zestaw glikokortykoidów.

Monitorowanie długości odstępu QTc

Zaleca się monitorowanie wpływu na długość odstępu QTc. Należy wykonać badanie EKG:

- przed rozpoczęciem stosowania ketokonazolu;
- w ciągu jednego tygodnia po rozpoczęciu leczenia;
- później na podstawie wskazań klinicznych.

W przypadku równoczesnego podawania z produktem leczniczym o znanym wpływie na wydłużanie odstępu QTc (patrz punkt 4.5) zaleca się monitorowanie zapisu EKG.

Antykoncepcja

Kobiety muszą uzyskać wyczerpujące informacje na temat konieczności zapobiegania ciąży. Jako minimum, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną (patrz punkt 4.6).

Zmniejszona kwasowość soku żołądkowego

W przypadku zmniejszenia kwasowości soku żołądkowego wchłanianie jest zaburzone. W ciągu co najmniej 2 godzin po przyjęciu ketokonazolu nie należy podawać leków zobojętniających kwas żołądkowy (np. wodorotlenku glinu). W przypadku pacjentów z achlorhydrią, np. określonych pacjentów z AIDS oraz przyjmujących leki hamujące wytwarzanie kwasu żołądkowego (np. antagonistów receptora H₂, inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie ketokonazolu z kwaśnym napojem, np. colą, sokiem pomarańczowym.

W przypadku dodania lub usunięcia ze schematu leczenia stosowanych równocześnie produktów leczniczych hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku, dawkę ketokonazolu należy dostosować na podstawie stężeń kortyzolu.

Możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi

Ketokonazol wykazuje dużą możliwość istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Ketokonazol jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4. Równoczesne podawanie z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 może zmniejszać dostępność biologiczną ketokonazolu. Ketokonazol to silny inhibitor enzymu CYP3A4, dlatego podczas rozpoczynania leczenia należy przeanalizować stosowane równocześnie produkty lecznicze. Należy zapoznać się z ChPL stosowanych równocześnie leków, w celu uzyskania zaleceń dotyczących ich podawania jednocześnie z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4.

Ketokonazol to silny inhibitor enzymu CYP3A4: hamowanie aktywności enzymu CYP3A4 przez ketokonazol może zwiększać narażenie pacjentów na wiele produktów leczniczych metabolizowanych przez ten układ enzymatyczny (patrz punkt 4.5).

Ketokonazol jest również silnym inhibitorem glikoproteiny P: hamowanie aktywności glikoproteiny P przez ketokonazol może zwiększać narażenie pacjentów na produkty lecznicze będące substratami glikoproteiny P (patrz punkt 4.5).

Podawanie wraz z ketokonazolem leków metabolizowanych przez enzym CYP3A4 i (lub) będących substratami glikoproteiny P, o których wiadomo, że powodują wydłużanie odstępu QT, może być przeciwwskazane lub niezalecane w zależności od obserwowanych lub oczekiwanych skutków (np. zwiększenie stężenia w osoczu, AUC, Cmax leków) oraz znanych marginesów terapeutycznych leków. Niektóre skojarzenia leków mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowych, w tym wystąpienia zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, potencjalnie kończących się zgonem (patrz tabela 1 Interakcje oraz zalecenia dotyczące równoczesnego podawania, punkt 4.5).

Stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu hepatotoksycznym

Równoczesne podawanie ketokonazolu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są hepatotoksyczne (np. paracetamolem) nie jest zalecane, gdyż takie skojarzenie może prowadzić do zwiększenia ryzyka uszkodzenia wątroby.

Stosowanie wraz z pazyreotydem

Nie zaleca się równoczesnego podawania ketokonazolu z pazyreotydem, gdyż to skojarzenie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami rytmu serca (patrz punkt 4.5).

Występujące jednocześnie choroby zapalne/autoimmunologiczne

Opisywano przypadki zaostrzenia lub rozwoju chorób zapalnych/autoimmunologicznych po remisji zespołu Cushinga, w tym po leczeniu ketokonazolem. Po normalizacji stężeń kortyzolu uzyskanej w wyniku leczenia ketokonazolem, należy nadzorować stan pacjentów z zespołem Cushinga i współistniejącą chorobą zapalną i (lub) autoimmunologiczną.

Alkohol

Pacjentów należy poinformować o konieczności powstrzymania się od spożycia alkoholu w trakcie leczenia (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne leczenie którymkolwiek z wymienionych poniżej produktów leczniczych, których stosowanie podczas leczenia ketokonazolem jest przeciwwskazane i skutkuje potencjalnie zagrażającymi życiu reakcjami niepożądanymi:

- inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane przez enzym CYP3A4 (np. symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna) ze względu na zwiększone ryzyko działania toksycznego na mięśnie szkieletowe, w tym rabdomiolizy;
- eplerenon ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii i niedociśnienia;
- substancje, w przypadku których jest możliwe zwiększenie ich stężenia w osoczu i które potencjalnie wydłużają odstęp QT: metadon, dyzopiramid, chinidyna, dronedaron, pimozyd, sertyndol, sakwinawir (sakwinawir/rytonawir 1000 mg/100 mg dwa razy na dobę), ranolazyna, mizolastyna, halofantryna;
- dabigatran ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia;
- triazolam, podawany doustnie midazolam oraz alprazolam ze względu na możliwość przedłużonej lub nasilonej sedacji oraz depresji oddechowej;
- alkaloidy sporyszu [np. dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina oraz metyloergometryna (metyloergonowina)], ze względu na zwiększone ryzyko ergotyzmu oraz innych ciężkich naczynioskurczowych działań niepożądanych;
- lurazydon;
- kwetiapina, ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności;
- telitromycyna i klarytromycyna w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ze względu na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności oraz wydłużenia odstępu QT;
- felodypina, nizoldypina ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku oraz zastoinowej niewydolności serca;
- kolchicyna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych;
- irynotekan, ze względu na zmianę metabolizmu tego produktu leczniczego;
- ewerolimus, syrolimus (występujący również pod nazwą rapamycyna), ze względu na zwiększenie ich stężenia w osoczu;
- wardenafil w przypadku mężczyzn w wieku powyżej 75 lat, ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych;
- parytaprewir/ombitaswir (rytonawir), ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych;
- fezoterodyna oraz solifenacyna w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek;
- tolwaptan stosowany w przypadku określonej choroby zwanej „zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego”.

Powyższy wykaz nie obejmuje wszystkich substancji, które mogą wchodzić w interakcje z ketokonazolem i skutkować reakcjami potencjalnie zagrażającymi życiu.

Produkty lecznicze wpływające na wchłanianie ketokonazolu

Produkty lecznicze wpływające na kwasowość soku żołądkowego zaburzają wchłanianie ketokonazolu (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na metabolizm ketokonazolu

Ketokonazol jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP3A4.

Produkty lecznicze indukujące aktywność enzymów, takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, izoniazyd, newirapina, mitotan i fenytoina, mogą znacząco zmniejszać dostępność biologiczną ketokonazolu. Nie zaleca się równoczesnego stosowania ketokonazolu z silnymi induktorami enzymów.

Silne inhibitory enzymu CYP3A4 (np. leki przeciwwirusowe, takie jak rytonawir, darunawir wzmocniony rytonawirem oraz fosamprenawir wzmocniony rytonawirem) mogą zwiększać dostępność biologiczną ketokonazolu. Takie produkty lecznicze należy stosować ostrożnie w przypadku równoczesnego podawania z ketokonazolem, a pacjentów należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności kory nadnerczy. Należy odpowiednio dostosować dawkowanie ketokonazolu.

Wpływ ketokonazolu na metabolizm innych produktów leczniczych

- Ketokonazol to silny inhibitor enzymu CYP3A4, który może hamować przemiany produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym. Może to skutkować nasileniem i (lub) przedłużeniem ich działania, w tym reakcji niepożądanych.

- Dane *in vitro* wskazują, że ketokonazol jest inhibitorem izoenzymu CYP1A2 i nie hamuje znacząco izoenzymów CYP 2A6 i 2E1. Przy istotnych klinicznie stężeniach nie można wykluczyć hamowania przez ketokonazol izoenzymów CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 i 2D6.
- Ketokonazol może hamować transport produktów leczniczych za pośrednictwem glikoproteiny P i przez to zwiększać ich stężenie w osoczu.
- W badaniach *in vitro* wykazano, że ketokonazol hamuje aktywność białka oporności raka piersi (ang. *Breast cancer resistance protein*, BCRP). Dane dotyczące inhibicji wskazują, że przy bardzo wysokich dawkach ketokonazolu nie można wykluczyć zagrożenia interakcjami z substratami BCRP na poziomie ogólnoustrojowym. W stężeniach istotnych klinicznie ketokonazol może jednak hamować aktywność BCRP na poziomie jelitowym. Mając na uwadze szybkie wchłanianie ketokonazolu, substraty BCRP należy podawać 2 godziny po przyjęciu ketokonazolu.

Tabela 1. Interakcje oraz zalecenia dotyczące równoczesnego podawania

W poniższej tabeli przedstawiono interakcje pomiędzy ketokonazolem i innymi produktami leczniczymi (zwiększenie oznaczono symbolem „↑”, zmniejszenie wskazano symbolem „↓”, a brak zmian — symbolem „↔”). Przedstawione poniżej nasilenie interakcji nie zostało wyrażone w wartościach bezwzględnych i może zależeć od podawanej dawki ketokonazolu, tj. wiele z podanych wyników uzyskano podczas stosowania ketokonazolu w dawce 200 mg, dlatego można oczekiwać wystąpienia silniejszych interakcji po większej dawce i (lub) krótszych odstępach pomiędzy dawkami. Poniższy wykaz nie zawiera wszystkich interakcji pomiędzy ketokonazolem i innymi produktami leczniczymi.

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
Opioidowy lek przeciwbólowy		
Metadon	Potencjalne ↑ stężenie metadonu w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wydłużenia odstępu QT oraz zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, lub depresji układu oddechowego bądź ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.3).
Buprenorfina dożylnie i podjęzykowo	Buprenorfina: AUC: ↑ 1,5-krotne Cmax: ↑ 1,7-krotne	Uważne monitorowanie. Należy dostosować dawkę buprenorfiny.
Alfentanyl, fentanyl	Potencjalne ↑ stężenie alfentanylu i fentanylu w osoczu.	Zaleca się uważne monitorowanie reakcji niepożądanych (depresja układu oddechowego, sedacja). Może być konieczne zmniejszenie dawki alfentanylu i fentanylu.
Oksykodon	Obserwowano ↑ stężenie oksykodonu w osoczu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki oksykodonu.
Leki przeciwartmyczne		
Dyzopiramid Chinidyna	Potencjalne ↑ stężenie dyzopiramidu i chinidyny w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.3).
Dronedaron	Podawane wielokrotnie dawki 200 mg ketokonazolu na dobę skutkowały 17-krotnym zwiększeniem narażenia na dronedaron.	

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
Digoksyna	Potencjalne ↑ stężeń digoksyny w osoczu.	Zaleca się uważne monitorowanie stężenia digoksyny.
Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6-krotne C _{max} : ↑ 2,5-krotne	Przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.3).
Rywaroksaban	Rywaroksaban: AUC: ↑ 2,6-krotne C _{max} : ↑ 1,7-krotne	Niezalecane, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.
Apiksaban	Apiksaban AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 1,6-krotne	Niezalecane, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia.
Cylostazol	Cylostazol: AUC: ↑ 2,2-krotne Ogólna aktywność farmakologiczna cylostazolu zwiększa się o 35% w przypadku równoczesnego podawania z ketokonazolem.	Uważne monitorowanie. W przypadku skojarzenia z produktem leczniczym Ketoconazole HRA zaleca się stosowanie cylostazolu w dawce 50 mg dwa razy na dobę.
Warfaryna oraz inne pochodne kumaryny	Potencjalne ↑ stężeń warfaryny w osoczu.	Uważne monitorowanie. Zaleca się monitorowanie wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego).
Edoksaban	AUC: ↑ 1,8-krotne C _{max} : ↑ 1,8-krotne	Dawka edoksabanu wymaga zmniejszenia w przypadku jednoczesnego stosowania, należy sprawdzić ChPL edoksabanu.
Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina Fenytoina	Potencjalne ↑ stężeń karbamazepiny i fenytoiny w osoczu. Oczekuje się potencjalnego ↓ stężeń ketokonazolu w osoczu. (Indukcja enzymu CYP3A)	Niezalecane. (Patrz również punkt „Wpływ innych produktów leczniczych na metabolizm leku Ketoconazole HRA”).
Leki przeciwcukrzycowe		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2-krotne C _{max} : ↑ 1,2-krotne	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki repaglinidu.
Saksagliptyna	Saksagliptyna: AUC: ↑ 2,5-krotne C _{max} : ↑ 1,6-krotne Związany ze zmniejszeniem odpowiednich wartości dla czynnego metabolitu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki saksagliptyny.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7-krotne	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki tolbutamidu.

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
<i>Leki stosowane w zakażeniach</i>		
Ryfabutyna Ryfampicyna Izoniazyd	Potencjalne ↑ stężeń ryfabutyny w osoczu. Oczekuje się potencjalnego ↓ stężeń ketokonazolu w osoczu. (Indukcja enzymu CYP3A4)	Niezalecane (patrz również punkt „Wpływ innych produktów leczniczych na metabolizm leku Ketoconazole HRA”).
Telitromycyna Klarytromycyna	Telitromycyna: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 1,5-krotne Potencjalne ↑ stężeń klarytromycyny w osoczu.	Niezalecane. Przeciwwskazane w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT oraz wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby (patrz punkt 4.3).
Izawukonazol	AUC: ↑ 5-krotne C _{max} : ↑ 1,1-krotne	Niezalecane, ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych izawukonazolu, należy sprawdzić ChPL izawukonazolu.
Prazykwantel	Obserwowano ↑ stężeń prazykwantelu w osoczu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki prazykwantelu.
<i>Leki przeciwmigrenowe</i>		
Alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina, metyloergometryna (metyloergonowina)	Potencjalne ↑ stężeń alkaloidów sporyszu w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko ergotyzmu oraz innych ciężkich naczynioskurczowych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.3).
Eletryptan	Eletryptan: AUC: ↑ 5,9-krotne C _{max} : ↑ 2,7-krotne	Niezalecane.
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
Irynotekan	Irynotekan: AUC: ↑ 2,1-krotne	Przeciwwskazane, ze względu na zmianę metabolizmu tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
Sunitynib Dazatynib Lapatynib Nilotynib Erlotynib Dabrafenib Kabozantynib	Sunitynib AUC: ↑ 1,5-krotne C _{max} : ↑ 1,5-krotne Lapatynib: AUC: ↑ 3,6-krotne Nilotynib: AUC: ↑ 3,0-krotne Erlotynib: AUC: ↑ 1,9-krotne C _{max} : ↑ 1,7-krotne Dasatynib Obserwowano ↑ stężeń dasatynibu w osoczu. Dabrafenib AUC: ↑ 1,7-krotne C _{max} : ↑ 1,3- krotne Kabozantynib AUC: ↑ 1,4- krotne C _{max} : ↔	Niezalecane, ze względu na ryzyko większego narażenia na te leki oraz wydłużenia odstępu QT.
Ibrutynib	Ibrutynib: AUC: ↑ 24-krotne C _{max} : ↑ 29- krotne	Niezalecane, ponieważ może zwiększać toksyczość związaną z ibrutynibem.
Kryzotynib	Crizotinib AUC: ↑ 3,2- krotne C _{max} : ↑ 1,4- krotne	Niezalecane ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT i ciężkich reakcji niepożądanych dotyczących wątroby. Monitorowanie wydłużenia odcinka QT w przypadku jednoczesnego stosowania.
Bortezomib Busulfan Docetaksel Imatynib Kabazytaksel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4-krotne Imatynib: AUC: ↑ 1,4-krotne C _{max} : ↑ 1,3-krotne Obserwowano ↑ stężeń docetakselu w osoczu. Potencjalne ↑ stężeń busulfanu w osoczu. Kabazytaksel AUC: ↑ 1,3-krotne	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki każdego z leków.
Paklitaksel	Paklitaksel: Nie wykazano zmian stężenia w osoczu w przypadku koncentratu paklitakselu. Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących nanocząstek związanych z albuminą.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki paklitakselu.
Winkrystyna, winblastyna (alkaloidy barwinka)	Potencjalne ↑ stężeń alkaloidów barwinka w osoczu-	Uważne monitorowanie, gdyż może dojść do wcześniejszego wystąpienia i (lub) nasilenia działań niepożądanych.

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
<i>Leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe oraz nasenne</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam doustnie	AUC: obserwowano ↑. C _{max} : obserwowano ↑.	Przeciwwskazane ze względu na ryzyko potencjalnego wydłużenia lub nasilenia sedacji i depresji układu oddechowego (patrz punkt 4.3).
Lurazydon	Lurazydon: AUC: ↑ 9-krotne C _{max} : ↑ 6-krotne	Przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanych reakcji (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	Potencjalne ↑ stężeń pimozydu w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.3).
Sertyndol	Potencjalne ↑ stężeń sertyndolu w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	Kwetiapina: AUC: ↑ 6,2-krotne C _{max} : ↑ 3,4-krotne	Przeciwwskazane, ze względu na możliwość nasilenia toksyczności związanej z kwetiapiną (patrz punkt 4.3).
Haloperydol	Potencjalne ↑ stężeń haloperydolu w osoczu.	Niezalecane ze względu na zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT oraz wystąpienia objawów pozapiramidowych. Może być konieczne zmniejszenie dawki haloperydolu.
Reboksetyna	Reboksetyna: AUC: ↑ 1,5-krotne w przypadku obu enancjomerów	Niezalecane, ze względu na wąski margines terapeutyczny reboksetyny.
Midazolam dożylnie	Midazolam: AUC: ↑ 1,6-krotne	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki midazolamu podawanego dożylnie.
Buspiron	Potencjalne ↑ stężeń buspironu w osoczu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki buspironu.
Arypiprazol	Arypiprazol AUC: ↑ 1,6-krotne C _{max} : ↑ 1,4-krotne	Uważne monitorowanie. Należy zmniejszyć dawkę arypirazolu do około połowy przepisanej dawki.
Rysperydon	Potencjalne ↑ wartości AUC dla rysperydonu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki rysperydonu.

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
Leki przeciwwirusowe		
Sakwinawir (sakwinawir/rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonazol AUC: ↑ 2,7-krotne C _{max} : ↑ 1,5-krotne (hamowanie aktywności enzymu CYP3A4 przez rytonawir)	Przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.3).
Parytaprewir/Ombitaswir (rytonawir)	Parytaprewir: AUC: ↑ 2,2-krotne C _{max} : ↑ 1,7- krotne Ombitaswir: AUC: ↑ 1,3- krotne C _{max} : ↔ Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1- krotne C _{max} : ↑ 1,1- krotne t _{1/2} : ↑ 4- krotne	Przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka reakcji niepożądanych (patrz punkt 4.3).
Newirapina	Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28-krotne C _{max} : ↓ 0,56-krotne Newirapina: stężenia w osoczu: ↑ 1,15-1,28-krotne w porównaniu z historycznymi danymi kontrolnymi. (Indukcja enzymu CYP3A)	Niezalecane.
Marawirok	Marawirok: AUC: ↑ 5-krotne C _{max} : ↑ 3,4-krotne	Uważne monitorowanie. Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę.
Indynawir	Indynawir (600 mg trzy razy na dobę): AUC= 0,8-krotne C _{min} : ↑ 1,3-krotne (w porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	Uważne monitorowanie. Należy rozważyć zmniejszenie dawki indynawiru do 600 mg co 8 godzin.
Rytonawir	Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4-krotne C _{max} : ↑ 1,6-krotne (hamowanie aktywności enzymu CYP3A)	Należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu w przypadku równoczesnego podawania z rytonawirem w dawkach zapewniających działanie przeciwwirusowe lub nasilających właściwości farmakokinetyczne. (Patrz również punkt „Wpływ innych produktów leczniczych na metabolizm leku Ketoconazole HRA”).

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
<i>Leki beta-adrenolityczne</i>		
Nadolol	Obserwowano ↑ stężeń nadololu w osoczu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki nadololu.
<i>Antagoniści kanału wapniowego</i>		
Felodypina Nizoldypina	AUC: obserwowano ↑ C _{max} : obserwowano ↑	Przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku i zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.3).
Inne pochodne dihydropirydyny Werapamil	Potencjalne ↑ stężeń tych leków w osoczu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki pochodnych dihydropirydyny i werapamilu.
<i>Leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych, różne</i>		
Ranolazyna	Ranolazyna: AUC: ↑ 3 do 3,9-krotne	Przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.3).
Bozentan	Bosentan: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 2-krotne	Niezalecane, ze względu na możliwość wystąpienia hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8-krotne	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki aliskirenu.
<i>Leki moczopędne</i>		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5-krotne	Przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii i niedociśnienia (patrz punkt 4.3).
<i>Leki stosowane w chorobach układu pokarmowego</i>		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5-krotne	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki aprepitantu.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0-krotne C _{max} : ↑ 3,0-krotne	Niezalecane ze względu na zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT.
Naloxegol	<u>Naloxegol:</u> AUC ↑ 12,9-krotne C _{max} ↑ 9,6-krotne	Niezalecane
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Ewerolimus Syrolimus (rapamycyna)	Ewerolimus: AUC: ↑ 15,3-krotne C _{max} : ↑ 4,1-krotne Syrolimus (rapamycyna): AUC: ↑ 10,9-krotne C _{max} : ↑ 4,4-krotne	Przeciwwskazane, ze względu na znaczne zwiększenie stężeń tych leków (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
Temsirolimus Takrolimus Cyklosporyna Budezonid Cyklezomid	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Czynny metabolit cyklezomidu: AUC: ↑ 3,5-krotne Pozostałe leki Obserwowano ↑ stężeń tych leków w osoczu.	Niezalecane, o ile nie jest konieczne. Może być konieczne uważne monitorowanie i dostosowanie dawki tych leków.
Deksametazon, flutykazon, metyloprednizolon	Potencjalne ↑ stężeń tych leków w osoczu.	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki tych leków.
<i>Leki zmniejszające stężenie lipidów</i>		
Lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna*	Potencjalne ↑ stężeń tych leków w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności względem mięśni szkieletowych, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).
<i>Leki stosowane w chorobach układu oddechowego</i>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15-krotne C _{max} : ↑ 1,4-krotne	Niezalecane, ze względu na zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT.
<i>Leki urologiczne</i>		
Fezoterodyna Tolterodyna Solifenacyna	Czynny metabolit fezoterodyny: AUC: ↑ 2,3-krotne C _{max} : ↑ 2-krotne Solifenacyna: AUC: ↑ 3-krotne Obserwowano ↑ stężeń tolterodyny w osoczu.	Niezalecane, ze względu na zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT. Stosowanie fezoterodyny i solifenacyny jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).
<i>Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5)</i>		
Syldenafil Tadalafil Wardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4-krotne C _{max} : ↑ 1,2-krotne Wardenafil: AUC: ↑ 10-krotne C _{max} : ↑ 4-krotne Potencjalne ↑ stężeń syldenafilu w osoczu.	Niezalecane, ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych. Stosowanie wardenafilu jest przeciwwskazane w przypadku mężczyzn w wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.3).
<i>Inne</i>		
Tolwaptan	Obserwowano ↑ stężeń tolwaptanu w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na zwiększenie stężeń w osoczu (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Oczekiwany wpływ na stężenia leku	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
Mizolastyna Halofantryna	Potencjalne ↑ stężeń tych leków w osoczu.	Przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.3).
Kolchicyna	Obserwowano ↑ stężeń kolchicyny w osoczu.	Niezalecane, ze względu na możliwe nasilenie toksyczności związanej z kolchicyną. Przeciwwskazane w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).
Cynakalcet	Cynakalcet AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 2-krotne	Uważne monitorowanie. Może być konieczne dostosowanie dawki cynakalcetu.
Ebastyna	Obserwowano ↑ stężeń ebastyny w osoczu.	Niezalecane, ze względu na zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT.

* Rozuwastatyna nie jest substratem enzymu CYP 3A4. Stosowanie ketokonazolu nie spowodowało zmian parametrów farmakokinetycznych rozuwastatyny i z tego powodu jest mało prawdopodobne, aby równoczesne podawanie ketokonazolu i rozuwastatyny zwiększało ryzyko toksycznego działania rozuwastatyny. Inne statyny niebędące substratami enzymu CYP3A4 (prawastatyna i fluwastatyna) można podawać równocześnie z ketokonazolem.

Inne interakcje

W wyjątkowych przypadkach podczas równoczesnego przyjmowania ketokonazolu i alkoholu zgłaszano występowanie reakcji disulfiramowej, charakteryzującej się zaczerwienieniem twarzy, wysypką, obrzękiem obwodowym, nudnościami i bólem głowy. Wszystkie objawy ustępowały całkowicie w ciągu kilku godzin.

Nie zaleca się równoczesnego podawania ketokonazolu z pazyreotydem, gdyż to skojarzenie leków może prowadzić do wydłużenia odstępu QT u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami rytmu serca.

Brak jest dowodów sugerujących występowanie interakcji pomiędzy ketokonazolem i innymi inhibitorami steroidogenezy (np. metyraponem).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ketokonazolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dane z badań przedklinicznych wykazały, że ketokonazol przenika przez łożysko i ma działanie teratogenne. Stosowanie ketokonazolu w czasie ciąży jest przeciwwskazane. Nie powinien on być przyjmowany przez kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ketokonazol przenika do mleka matki, dlatego w trakcie leczenia produktem leczniczym Ketoconazole HRA kobietom nie wolno karmić piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach u zwierząt wykazano wpływ na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ketokonazol wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zawrotów głowy oraz senności (patrz punkt 4.8) i zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: niedoczynność kory nadnerczy, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, biegunka, świąd, wysypka oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Najcięższym działaniem niepożądanym jest hepatotoksyczność, głównie ostra toksyczność wątrobowokomórkowa, ale może również przyjmować postać cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności mieszanej. W trakcie leczenia należy często monitorować aktywność AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo ketokonazolu oceniono na podstawie opublikowanego piśmiennictwa i doświadczenia w stosowaniu ketokonazolu jako leku przeciwwgrzybiczego.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 poniżej pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów. Pogrupowano je według częstości występowania następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych oraz znaczących nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie, dotyczących pacjentów dorosłych oraz młodzieży

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Niezbyt często	Małopłytkowość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często	Reakcje alergiczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktoidalna, reakcja anafilaktyczna oraz obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Często	Niedoczynność kory nadnerczy
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana	Nietolerancja alkoholu, jadłowstręt, zwiększony apetyt
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Nieznana	Bezsenna, nerwowość

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Niezbyt często Nieznana	Ból głowy, zawroty głowy, senność Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, uwypuklenie ciemiączka), parestezje
<i>Zaburzenia oka</i>	Nieznana	Światłowstręt
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Nieznana	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często Nieznana	Nudności, ból brzucha, wymioty, biegunka Niestrawność, wzdęcia, przebarwienie języka, suchość w jamie ustnej, zaburzenia odczuwania smaku
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Bardzo często Rzadko	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby Ciężka hepatotoksyczność, w tym żółtaczką, zapalenie wątroby, martwica wątroby, marskość wątroby, zaburzenia czynności wątroby wraz z przypadkami wymagającymi przeszczepu lub kończącymi się zgonem
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często Niezbyt często Nieznana	Świąd, wysypka Pokrzywka, łysienie Nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, rumień, skóra pergaminowata
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Nieznana	Ból mięśni, ból stawów
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Nieznana	Zaburzenia miesiączkowania, azoospermia, zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często Bardzo rzadko Nieznana	Oslabienie Gorączka Obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, uderzenia gorąca
<i>Badania diagnostyczne</i>	Bardzo często Niezbyt często Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zmniejszenie liczby płytek krwi Przemijające zmniejszenie stężenia testosteronu

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność

Ciężkie działanie hepatotoksyczne ketokonazolu występuje rzadko (1/15 000). Głównie obserwowane jest ostre uszkodzenie komórek wątroby w postaci cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności o charakterze mieszanym. Zgłaszano występowanie przypadków zakończonych zgonem, w szczególności w razie kontynuacji leczenia, mimo zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ($\leq 5x N$ oraz $> 5x N$) obserwowano odpowiednio w przypadku około 13,5% i około

2,5% pacjentów, które występował głównie w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Aktywność enzymów wątrobowych powracała do wartości prawidłowych w ciągu 2–12 tygodni po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia ketokonazolem. Wydaje się, że występowanie hepatotoksyczności nie jest zależne od dawki. Przed wdrożeniem leczenia ketokonazolem należy wziąć pod uwagę wszystkie potencjalne czynniki hepatotoksyczności oraz nieprawidłową aktywność enzymów wątrobowych, stwierdzoną przed rozpoczęciem leczenia ketokonazolem. Ketokonazolu nie należy stosować, jeśli aktywność enzymów wątrobowych jest większa niż dwukrotna wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych lub w przypadku równoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi o działaniu hepatotoksycznym. Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych należy prowadzić raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie co miesiąc przez 6 miesięcy. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych do wartości nie większej niż trzykrotna wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, należy ściśle monitorować czynność wątroby, a dawkę dobową należy zmniejszyć o co najmniej 200 mg. Jeśli aktywność enzymów wątrobowych jest większa niż trzykrotna wartość górnej granicy zakresu wartości prawidłowych, należy natychmiast przerwać stosowanie ketokonazolu i nie wznowiać nim leczenia, z powodu ryzyka ciężkiej hepatotoksyczności.

Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy może wystąpić u pacjentów leczonych ketokonazolem bez uzupełniania niedoborów glikokortykosteroidów (schemat obejmujący wyłącznie blokowanie syntezy) lub jeśli suplementacja glikokortykoidami jest niewystarczająca (w przypadku pacjentów leczonych schematem blokowania syntezy i stosowania suplementacji). Pacjenci powinni być monitorowani oraz poinformowani o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedoborem kortyzolu (np. osłabienie, zmęczenie, jadłowstręt, nudności, wymioty, niedociśnienie, hiperkaliemia, hiponatremia lub hipoglikemia). Niedoczynność kory nadnerczy można wykryć w wyniku okresowej oceny klinicznej i monitorowania stężenia kortyzolu w osoczu i (lub) surowicy, lub ślinie. W razie wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA lub zmniejszyć jego dawkę, a także wprowadzić suplementację kortykosteroidami, o ile to konieczne.

Dzieci i młodzież

Częstość występowania hepatotoksyczności może być większa w przypadku młodzieży niż u osób dorosłych. W przypadku opisanych w piśmiennictwie 24 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych ketokonazolem u 2 doszło do ciężkiej hepatotoksyczności. U czternastoletniej dziewczynki leczonej ketokonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę z powodu zespołu Cushinga po miesiącu wystąpiła żółtaczka, gorączka, jadłowstręt, nudności i wymioty. Stosowanie ketokonazolu przerwano, jednak stan dziewczynki szybko się pogarszał i ostatecznie zmarła. W przypadku siedemnastoletniej dziewczynki leczonej ketokonazolem w dawce 1200 mg na dobę z powodu raka nadnerczy z przerzutami do wątroby stwierdzono zmiany w wynikach badań czynnościowych wątroby po 22 dniach. Po odstawieniu ketokonazolu aktywność enzymów wątrobowych powróciła do wartości prawidłowych w ciągu 3 tygodni (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania ketokonazolu. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu zespołu Cushinga wynosiła 1600 mg na dobę.

W razie przypadkowego przedawkowania leczenie ma charakter podtrzymujący. W ciągu pierwszej godziny po zażyciu produktu leczniczego można wykonać płukanie żołądka. Jeśli zostanie to uznane za właściwe, można podać węgiel aktywowany.

W przypadku wystąpienia objawów sugerujących niedoczynność kory nadnerczy oprócz działań mających na celu eliminację produktu leczniczego oraz zmniejszenie jego wchłaniania, należy natychmiast podać jednorazową dawkę 100 mg hydrokortyzonu wraz z wlewem roztworu soli fizjologicznej i glukozy. Konieczna będzie ścisła obserwacja: należy monitorować przez kilka dni ciśnienie tętnicze, a także równowagę płynową i elektrolitową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: KORTYKOSTEROIDY DO STOSOWANIA OGÓLNEGO, Antykortykosteroidy, kod ATC: H02CA03

Mechanizm działania

Ketokonazol jest inhibitorem steroidogenezy. Jest to pochodna imidazolu, która jest silnym inhibitorem syntezy kortyzolu dzięki zdolności hamowania aktywności kilku enzymów cytochromu P450 w nadnerczach. Ketokonazol jest przede wszystkim inhibitorem 17 α -hydroksylazy, jednak również hamuje etapy 11-hydroksylacji, a w większych dawkach także aktywność enzymu odcinającego łańcuchy boczne cholesterolu. Z tego powodu ketokonazol jest inhibitorem syntezy kortyzolu i aldosteronu. Ketokonazol jest również silnym inhibitorem syntezy androgenów, w wyniku hamowania aktywności liazy C17-20 w nadnerczach oraz komórkach Leydiga.

Oprócz blokującego działania na nadnercza, ketokonazol może również wywierać bezpośredni wpływ na kortykotropowe komórki nowotworowe u pacjentów z zespołem Cushinga.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ketokonazolu w leczeniu zespołu Cushinga ze wszystkich przyczyn opisano w kilku opublikowanych badaniach retrospektywnych, analizach dokumentacji oraz analizach przypadków. Do oceny skuteczności leczenia wykorzystano kontrolę stężeń kortyzolu w surowicy/osoczu lub moczu wraz z oceną objawów klinicznych zespołu Cushinga. Ketokonazolem leczono ponad 800 pacjentów z zastosowaniem zmiennego okresu leczenia oraz różnych metod. Około 200 pacjentów leczono przez ponad 6 miesięcy, a kilku z nich przez kilka lat.

Stężenia wolnego kortyzolu w moczu uległy normalizacji u około 50% pacjentów leczonych ketokonazolem. Wskaźnik odpowiedzi mieścił się w zakresie 43%–80%, w zależności od badania oraz kryteriów zastosowanych w celu oceny odpowiedzi. U około 75% pacjentów w trakcie leczenia ketokonazolem nastąpiło zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu o ponad 50%, w porównaniu do wartości przed leczeniem.

Leczenie skojarzone

Ketokonazol jest stosowany jako jedyny lek w leczeniu farmakologicznym lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, głównie z metyraponem, u pacjentów z cięższym przebiegiem choroby lub u pacjentów nieodpowiadających w odpowiednim stopniu na jedną substancję czynną, lub wymagających zmniejszenia dawki co najmniej jednego z produktów leczniczych w celu poprawy tolerancji. Jest on również stosowany wraz z innymi metodami leczenia, w tym z zabiegiem chirurgicznym i napromienianiem przysadki. Podsumowując wykazano, że ketokonazol jest skutecznym produktem leczniczym stosowanym w celu normalizacji stężeń kortyzolu w przypadku zespołu Cushinga ze wszystkich przyczyn, a jeśli jest tolerowany leczenie nim można kontynuować przez dłuższy czas.

Zjawisko ucieczki

U około 10% do 15% pacjentów leczonych ketokonazolem występuje „zjawisko ucieczki”, które wymaga długotrwałej obserwacji klinicznej i biochemicznej tych pacjentów. W przypadku wystąpienia takiego zjawiska, może być konieczne dalsze zwiększenie dawki w celu utrzymania stężeń kortyzolu w zakresie wartości prawidłowych.

Stosowanie w chorobie Cushinga

W piśmiennictwie dostępne są dane dotyczące 535 pacjentów z chorobą Cushinga leczonych ketokonazolem, a także 13 odrębnych analiz przypadków. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w kilku ośrodkach na terenie Francji w latach 1995–2012 obserwowano 200 pacjentów z chorobą Cushinga. Podczas ostatniej wizyty u 78 pacjentów (49,3%) stwierdzono pełną kontrolę, w przypadku 37 (23,4%) odnotowano częściową kontrolę ze zmniejszeniem stężenia wolnego kortyzolu w moczu o co najmniej 50% (bez normalizacji), natomiast u 43 pacjentów (27,2%) stężenia wolnego kortyzolu w moczu nie uległy zmianie. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej objawy kliniczne uległy poprawie w przypadku 74/134 (55,2%) pacjentów, nadciśnienie u 36/90 pacjentów (40%), hipokaliemia u 10/26 (38,4%), a cukrzyca u 23/39 (59%) pacjentów.

Stosowanie w zespole ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH)

Przeanalizowano dane pochodzące od 91 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH i leczonych ketokonazolem, a także 18 odrębnych analiz przypadków. W badaniu kanadyjskim w grupie 12 pacjentów możliwych do oceny (spośród 15) u 10 stwierdzono zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu, jednak tylko u pięciu doszło do całkowitego ustąpienia choroby w przypadku stosowania ketokonazolu w dawkach 400–1200 mg na dobę. Poprawa kliniczna dotycząca hipokaliemii, zasadowicy metabolicznej, cukrzycy i nadciśnienia wystąpiła nawet przy braku pełnej odpowiedzi hormonalnej.

Stosowanie w zespole Cushinga niezależnym od ACTH

W piśmiennictwie dostępne są dane pochodzące od 17 pacjentów z guzami nadnerczy oraz od 2 pacjentów z pierwotnym guzkowym rozrostem kory nadnerczy (ang. *Nodular adrenocortical hyperplasia*, NAH) leczonych ketokonazolem, a także 17 odrębnych analiz przypadków pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi guzami bądź NAH, oraz 2 przypadków zespołu McCune'a-Albrighta u dzieci. Poprawę objawów klinicznych po rozpoczęciu leczenia odnotowano u prawie wszystkich pacjentów. Jednak u pacjentów z rakiem kory nadnerczy poprawa hiperkortyzolizmu podczas leczenia ketokonazolem była ograniczona w niektórych przypadkach.

Dzieci i młodzież

W piśmiennictwie dostępne są dane dotyczące 24 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z endogennym zespołem Cushinga leczonych ketokonazolem, spośród których 16 było w wieku powyżej 12 lat, a 8 nie ukończyło 12. roku życia.

Leczenie ketokonazolem u dzieci i młodzieży pozwoliło w większości przypadków na normalizację stężeń wolnego kortyzolu w moczu oraz poprawę kliniczną, w tym przywrócenie tempa wzrostu i czynności gonad, normalizację ciśnienia tętniczego, objawów zespołu Cushinga oraz zmniejszenia masy ciała. Dawki stosowane u młodzieży powyżej 12. roku życia były zbliżone do dawek stosowanych w przypadku osób dorosłych z endogennym zespołem Cushinga.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ketokonazol to słaba substancja czynna dwuzasadowa i z tego powodu do rozpuszczenia oraz wchłaniania wymaga kwasowego środowiska. Średnie maksymalne stężenie w osoczu około 3,5 µg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg przyjętej wraz z posiłkiem. Zwiększenie wartości C_{max} oraz AUC jest większe niż proporcjonalne do dawki. W przypadku całkowitej dawki dobowej od 200 mg do 1200 mg zgłaszano osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym od 1,7 µg/ml do 15,6 µg/ml.

Dystrybucja

Ketokonazol wiąże się w około 99% z białkami osocza *in vitro*, głównie z frakcją albumin. Ketokonazol ulega znacznej dystrybucji w tkankach, jednak zaledwie nieznaczny odsetek ketokonazolu trafia do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

Ketokonazol jest silnie metabolizowany do wielu nieczynnych metabolitów. W badaniach *in vitro* wykazano, że głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie ketokonazolu jest CYP3A4.

Podstawowe zidentyfikowane szlaki metaboliczne to oksydacja i degradacja pierścieni imidazolowych oraz piperazyne, oksydacyjna O-dealkilacja oraz aromatyczna hydroksylacja.

Ketokonazol jest silnym inhibitorem enzymu CYP3A4 oraz glikoproteiny P. Nie wykazano, aby ketokonazol indukował własny metabolizm.

Eliminacja

Eliminacja z osocza ma charakter dwufazowy z okresem półtrwania wynoszącym 2 godziny w czasie pierwszych 10 godzin i 8 godzin później. Okres półtrwania ketokonazolu wydłuża się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia. Po dawkach większych niż 400 mg na dobę odnotowano okres półtrwania wynoszący 3 do 10 godzin. Około 13% dawki jest wydalane z moczem, z czego 2% do 4% w postaci niezmienionej. Wydalanie zachodzi głównie z żółcią do jelit.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonych danych stwierdzono, iż parametry farmakokinetyczne (AUC, C_{max} i okres półtrwania) ketokonazolu w dawkach 5–10 mg/kg mc./dobę, odpowiadających w przybliżeniu dawkom 200–800 mg, są zbliżone w przypadku dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Parametry farmakokinetyczne ketokonazolu nie różniły się istotnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono żadnych formalnych ocen dotyczących wpływu wieku na parametry farmakokinetyczne ketokonazolu. Brak danych wskazujących na konieczność szczególnego dostosowania dawki w tej grupie pacjentów.

Dane *in vitro* wskazują, że ketokonazol jest silnym inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 i OCT2 oraz w mniejszym stopniu OAT1 i BSEP. Nie można wykluczyć inhibicji tych różnych transporterów przy istotnych klinicznie stężeniach ketokonazolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny ketokonazolu określono na podstawie długotrwałych badań na szczurach oraz psach.

U szczurów stwierdzono łamliwość kości oraz złamania kończyn, jednak nie odnotowano tego u innych gatunków.

Zgodnie z farmakologicznym działaniem ketokonazolu obserwowano wpływ na nadnercza i gonady u szczurów oraz psów.

Po wielokrotnym podaniu ketokonazolu szczurom oraz psom obserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zmiany histologiczne w obrębie wątroby, obejmujące zależną od dawki kumulację lipofuscyny w hepatocytach.

W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że ketokonazol hamuje szybko aktywowany składnik sercowego opóźnionego prostownika prądu potasowego, wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego oraz może wydłużać odstęp QT. Nie odnotowano jednak żadnych zmian w zapisie EKG u psów po dawkach dobowych wynoszących maksymalnie 40 mg/kg mc. i podawanych przez 12 miesięcy.

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono genotoksycznego działania ketokonazolu. Nie określono jednak w odpowiedni sposób potencjalnego działania genotoksycznego ketokonazolu w przypadku schematu dawkowania proponowanego w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Ketokonazol nie ma właściwości kancerogennych.

W badaniach rozrodczości ketokonazol zaburzał płodność u samców i samic. Dawki 25 mg/kg mc. i większe podawane samcom szczura i psa, powodowały nieprawidłowości w nasieniu oraz zmniejszenie płodności u szczurów. Ketokonazol w dawkach do 40 mg/kg mc. nie miał wpływu na płodność samic szczura, natomiast dawki wynoszące co najmniej 75 mg/kg mc. zmniejszały odsetek ciąży oraz liczbę miejsc implantacji. Podawanie ketokonazolu w dawkach 80 mg/kg mc. i 160 mg/kg mc. powodowało zahamowanie owulacji u niedojrzałych samic szczura. W przypadku podawania ketokonazolu w dawkach wynoszących co najmniej 40 mg/kg mc./dobę wykazano toksyczne działanie na płód oraz teratogenność u szczurów i królików. Obserwowane działanie teratogenne powodowało głównie wystąpienie nieprawidłowości szkieletowych, w tym rozszczepu podniebienia, brachydaktylii, ektrodaktylii i syndaktylii. Trwające 30 dni leczenie u młodocianych szczurów rozpoczynane w 21. dniu życia opóźniało wystąpienie dojrzałości płciowej. Nie można wykluczyć wpływu na rozrodczość u ludzi.

W badaniach przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczura i świnki morskiej z użyciem ketokonazolu znakowanego izotopem ^3H wykazano, że ketokonazol przenika przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium, zawierające 10 tabletek.
Opakowanie zewnętrzne zawierające 60 tabletek (6 blistrów po 10 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/965/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: <DD miesiąc RRRR>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

lub

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (PASS) : wielonarodowy rejestr obserwacyjny, mający na celu gromadzenie informacji klinicznych dotyczących pacjentów z zespołem Cushinga narażonych na działanie ketokonazolu [najlepiej z wykorzystaniem, o ile to możliwe, istniejącego europejskiego rejestru informacji na temat zespołu Cushinga (European Registry on Cushing's syndrome, ERCUSYN)] w celu oceny schematów stosowania leku oraz udokumentowania bezpieczeństwa stosowania (np. przypadków hepatotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) i skuteczności ketokonazolu.	Przedkładanie co roku

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ketoconazole HRA 200 mg, tabletki
ketokonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda tabletką zawiera 200 mg ketokonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne
Należy poznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin Ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/965/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ketoconazole HRA

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketoconazole HRA 200 mg, tabletki
ketokonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HRA Pharma Rare Diseases

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ketoconazole HRA 200 mg, tabletki ketokonazol

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ketoconazole HRA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ketoconazole HRA
3. Jak przyjmować lek Ketoconazole HRA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ketoconazole HRA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ketoconazole HRA i w jakim celu się go stosuje

Ketoconazole HRA to lek zawierający substancję czynną ketokonazol o działaniu antykortykosteroidowym. Jest on stosowany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (nadmiernego wytwarzania kortyzolu w organizmie) u osób dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Zespół Cushinga powstaje na skutek nadmiernego wytwarzania przez nadnercza hormonu o nazwie kortyzol. Lek Ketoconazole HRA ma zdolność blokowania aktywności enzymów odpowiadających za syntezę kortyzolu, a przez to zmniejszania nadmiernego wytwarzania kortyzolu w organizmie i poprawy objawów zespołu Cushinga.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ketoconazole HRA

Kiedy nie przyjmować leku Ketoconazole HRA

- jeśli pacjent ma uczulenie na ketokonazol i (lub) jakiegokolwiek inne leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych imidazolu, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli pacjentka jest w ciąży;
- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli w przeszłości występował u pacjenta nieregularny rytm pracy serca;
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- określone leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi: symwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna;
- określone leki nasercowe: epleronon, dronedaron, dyzopiramid, felodypina, nizoldypina, ranolazyna;
- określone leki stosowane w leczeniu malarii: chinidyna, halofantryna;
- określone leki stosowane w ciężkich zaburzeniach psychicznych oraz ciężkiej depresji: pimozyd, sertyndol, lurazydon, kwetiapina;
- określone leki stosowane w leczeniu alergii: mizolastyna;
- dabigatran — lek stosowany w celu zapobieżenia powstawaniu zakrzepów;
- określone leki ułatwiające zasypianie oraz łagodzące niepokój: triazolam, alprazolam, midazolam (przyjmowany doustnie);
- określone leki stosowane w napadach migrenowych: dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina oraz metyloergometryna (metyloergonowina);
- określone leki stosowane w leczeniu nowotworów: irynotekan, ewerolymus;
- syrolimus: lek stosowany w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepów nerek;
- tolwaptan: lek stosowany w przypadku choroby określanej jako „zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego”;
- wardenafil stosowany u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat —w leczeniu zaburzeń erekcji;
- określone leki stosowane w przypadku zakażenia wirusem HIV: sakwinawir/rytonawir, sakwinawir;
- określone leki stosowane w długotrwałym (przewlekłym) leczeniu zapalenia wątroby typu C (choroby zakaźnej, która wpływa na wątrobę, wywoływanej przez wirusa zapalenia wątroby typu C): Parytaprewir /Ombitaswir (rytonawir)
- metadon: lek stosowany w celu leczenia uzależnienia od leków;
- u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:
 - kolchicyna: lek stosowany w przypadku dny moczanowej;
 - fezoterodyna oraz solifenacyna: leki stosowane w łagodzeniu objawów pęcherza nadreaktywnego;
 - telitromycyna oraz klarytromycyna: leki stosowane w leczeniu zakażeń.

Jeśli pacjenta dotyczy którykolwiek z wymienionych powyżej przypadków, nie należy stosować leku Ketoconazole HRA. W razie wątpliwości, przed zażyciem leku Ketoconazole HRA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ketoconazole HRA, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Choroba wątroby

Jeśli u pacjenta wystąpiła w przeszłości choroba wątroby, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjent powinien wiedzieć, że ze względu na ryzyko ciężkiego toksycznego działania leku na wątrobę, wyniki badań aktywności enzymów wątrobowych będą regularnie monitorowane przed rozpoczęciem leczenia, raz w tygodniu przez miesiąc po rozpoczęciu stosowania leku Ketoconazole HRA, a następnie co miesiąc przez 6 miesięcy. Zostaną one ponownie sprawdzone w przypadku zwiększenia przez lekarza dobowej dawki ketokonazolu. **Należy zaprzestać leczenia i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku złego samopoczucia lub wystąpienia objawów, takich jak brak apetytu, nudności, wymioty, zmęczenie, żółtaczka, ból brzucha czy ciemne zabarwienie moczu.**

Szczególne schematy dawkowania

W przypadku równoczesnego otrzymywania leczenia uzupełniającego niedobór glikokortykoidów podczas przyjmowania leku Ketoconazole HRA, lekarz powinien poinformować pacjenta o sposobie dostosowywania dawki uzupełniającego niedobór glikokortykoidu w przypadku sytuacji stresowych, zabiegu chirurgicznego czy zakażenia. Dodatkowo pacjent powinien otrzymać kartę z informacjami ratunkowymi oraz ratunkowy zestaw glikokortykoidów.

Czynność kory nadnerczy

Czynność kory nadnerczy będzie monitorowana w regularnych odstępach czasu, gdyż jest to standard opieki w trakcie leczenia zespołu Cushinga, a także ze względu na możliwość wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy w trakcie leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów, takich jak osłabienie, zmęczenie, brak apetytu, nudności, wymioty lub niskie ciśnienie krwi.

Choroba serca

Lek Ketoconazole HRA może zmienić rytm pracy serca - stan pacjenta może być ciężki. **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia kołatania lub nieregularnej pracy serca w trakcie leczenia.**

Występujące jednocześnie choroby zapalne/autoimmunologiczne

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma chorobę autoimmunologiczną. Będzie on w takiej sytuacji ściśle obserwowany.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z tej grupy wiekowej.

Lek Ketoconazole HRA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. **Są pewne leki, których nie można przyjmować wraz z lekiem Ketoconazole HRA (patrz punkt 2).** Więcej informacji na temat przyjmowania innych leków z lekiem Ketoconazole HRA, można uzyskać od lekarza lub farmaceuty.

Do leków, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem Ketoconazole HRA, należą:

- pasyreotyd, inny lek stosowany w leczeniu pewnej odmiany zespołu Cushinga, gdyż może on prowadzić do ciężkich działań niepożądanych u pacjentów z chorobą serca;
- przyjmowane doustnie leki zapobiegające powstawaniu skrzepów krwi: rywaroksaban, apiksaban, edoksaban, cylostazol, warfaryna oraz inne pochodne kumaryny;
- leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV, takie jak marawirok, indynawir, newirapina, rytonawir;
- określone leki stosowane w leczeniu chorób nowotworowych, takie jak alkaloidy barwinka, busulfan, docetaksel, erlotynib, imatynib, dazatynib, sunitynib, lapatynib, nilotynib, bortezomib, paklitaksel, winkrystyna, winblastyna, kabozantynib, dabrafenib, kabazytaksel, kryzotynib, ibrutynib;
- określone leki stosowane w leczeniu zakażeń: ryfabutylna, telitromycyna, ryfampicylna, izoniazyd, klarytromycyna, izawukonazol;
- określone leki przeciwcukrzycowe: repaglinid, saksagliptyna, tolbutamid;
- określone leki stosowane w chorobach psychicznych: buspiron, arypiprazol, haloperydol, reboksetyna, rysperydon;
- określone leki nasercowe — werapamil, digoksyna, nadolol, aliskiren;
- określone leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenytoina;
- określone glikokortykoidy — takie jak budezonid, flutykazon, deksametazon, metyloprednizolon, cyklezolid;
- określone silne (opiodowe) leki przeciwbólne — takie jak alfentanyl, fentanyl, buprenorfina (podawana we wstrzyknięciach lub podjęzykowo), oksykodon;
- określone leki stosowane w leczeniu nudności i wymiotów: domperydon, aprepitant;
- naloxegol (lek stosowany w leczeniu zaparć spowodowanych przez silne leki przeciwbólne);
- solifenacyna, fezoterodyna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek;
- inne: sylденаfil, tolterodyna, mitotan, prazykwantel, eletryptan, salmeterol, bozentan, midazolam (we wstrzyknięciu), tadalafil, wardenafil, temsyrolimus, cynakalcet, takrolimus, ebastyna, cyklosporyna, kolchicyna.

W ciągu co najmniej 2 godzin po przyjęciu leku Ketoconazole HRA, nie należy przyjmować leków zobojętniających kwas żołądkowy (np. wodorotlenku glinu) ani innych leków na zgagę (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Stosowanie leku Ketoconazole HRA z alkoholem

Podczas leczenia ketokonazolem nie należy spożywać alkoholu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Tego leku nie wolno stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wolno karmić piersią podczas przyjmowania leku Ketoconazole HRA.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności podczas leczenia lekiem Ketokonazol HRA. W przypadku wystąpienia takich objawów, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Ketoconazole HRA zawiera laktozę.

Jeśli zgodnie z informacją od lekarza u pacjenta występuje nietolerancja niektórych cukrów, przed przyjęciem tego produktu leczniczego należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek Ketoconazole HRA

Rozpoczęcie leczenia oraz okres kontynuacji leczenia muszą być nadzorowane przez lekarza endokrynologa.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zleci wykonanie badań krwi u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach w czasie trwania leczenia, w celu wykrycia wszystkich możliwych nieprawidłowości, a także w celu określenia stężenia kortyzolu. Dawka zostanie dostosowana na podstawie stanu pacjenta i będzie miała na celu przywrócenie prawidłowego stężenia kortyzolu.

Zalecana dawka początkowa wynosi zwykle 600 mg na dobę podawane doustnie (3 tabletki na dobę w 3 podzielonych dawkach). W celu przywrócenia prawidłowych stężeń kortyzolu może być konieczne zastosowanie dawki od 400 mg/dobę (2 tabletki) do 1200 mg/dobę (6 tabletek) podawanej doustnie w 2–3 dawkach podzielonych.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ketoconazole HRA

W przypadku zastosowania większej dawki leku Ketoconazole HRA niż zalecana, pacjent musi natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Ketoconazole HRA

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki leku pacjent powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni. Następnie należy kontynuować stosowanie leku zgodnie z zaleconym schematem dawkowania przepisany przez lekarza. Nie należy samodzielnie zmieniać zaleconej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Ketoconazole HRA

W przypadku przerwania leczenia lekiem Ketoconazole HRA stężenie kortyzolu może znowu się zwiększyć, a objawy mogą powrócić. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Ketoconazole HRA bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Rzadko mogą wystąpić dolegliwości ze strony wątroby (u maksymalnie 1 osoby na 1000).

Należy przerwać przyjmowanie leku Ketoconazole HRA i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- utrzymujący się przez długi czas ciężki ból głowy lub niewyraźne widzenie;
- znaczna utrata apetytu (jadłowstręt);
- zmniejszenie masy ciała;
- nudności lub wymioty;
- nietypowe zmęczenie lub gorączka;
- ból brzucha;
- osłabienie mięśni;
- zażółcenie skóry lub białek oczu;
- nietypowo ciemny mocz lub jasne stolce.

Często występuje niedoczynność kory nadnerczy, która może być ciężkim działaniem niepożądanym. Stosowanie leku Ketoconazole HRA może powodować tymczasowe zmniejszenie stężenia hormonów wytwarzanych przez nadnercza (kortyzolu) do wartości mniejszych od prawidłowych. Lekarz zareaguje na ten stan, podając odpowiednie hormony lub dostosowując dawkę leku Ketoconazole HRA. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów, takich jak osłabienie, zmęczenie, brak apetytu, nudności, wymioty, niskie ciśnienie krwi.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10):

- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi

Częste działania niepożądane (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10):

- Nudności
- Ból brzucha
- Wymioty
- Biegunka
- Reakcje skórne (świąd, wysypka)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100):

- Reakcje alergiczne, które w rzadkich przypadkach mogą być ciężkie
- Zmiany wartości oznaczeń laboratoryjnych
- Zmniejszenie liczby płytek krwi
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Senność
- Reakcje skórne (pokrzywkowe)
- Wypadanie włosów
- Zmęczenie

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10 000):

- Gorączka

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- Bezsenna
- Nerwowość
- Nietolerancja alkoholu
- Utrata lub zwiększenie apetytu
- Ból głowy
- Uczucie mrowienia lub kłucia
- Świątłowstręt
- Krwawienie z nosa
- Niestrawność (zaburzenia trawienia)
- Wzdęcia
- Przebarwienie języka
- Suchość w jamie ustnej
- Zaburzenia odczuwania smaku
- Zaczerwienienie skóry, suchość skóry, świąd
- Ból mięśni
- Wrażliwość na światło (zwiększenie reakcji na światło słoneczne: zaczerwienienie, swędząca wysypka)
- Ból stawów
- Zaburzenia miesiączkowania
- Azoospermia (brak plemników w nasieniu)
- Zaburzenia erekcji
- Ginekomastia (powiększenie gruczołów piersiowych u mężczyzn)
- Obrzęk obwodowy (nagromadzenie wody w kończynach)
- Złe samopoczucie
- Uderzenia gorąca
- Przejściowe obniżenie stężenia testosteronu, męskiego hormonu (androgenu) wytwarzanego głównie w jądrach

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ketoconazole HRA

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ketoconazole HRA

- Substancją czynną leku jest ketokonazol. Każda tabletkę zawiera 200 miligramów ketokonazolu.
- Pozostałe składniki leku to: skrobia kukurydziana, laktoza jednowodna (patrz punkt 2), powidon, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Ketoconazole HRA i co zawiera opakowanie

Lek Ketoconazole HRA jest dostępny w opakowaniach zawierających 60 tabletek.
Biaława do jasnokremowej tabletki, okrągła, o średnicy 10 mm, obustronnie wypukła.

Podmiot odpowiedzialny

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francja
Tel : + 33 1 40 33 93 14

Wytwórca

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

lub

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.