

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketoconazole HRA 200 mg comprimate

## **2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține ketoconazol 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 19 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3 FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

Comprimat biconvex rotund, de culoare alb-gălbui până la crem deschis, cu diametrul de 10 mm.

## **4 DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Ketoconazole HRA este indicat pentru tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în endocrinologie sau medicină internă, care dispun de echipamentele adecvate pentru monitorizarea răspunsurilor biochimice, deoarece doza trebuie ajustată în funcție de nevoia terapeutică a pacientului, pe baza normalizării nivelurilor de cortizol.

#### Doze

##### *Inițiere*

Doza recomandată la inițierea tratamentului în cazul adulților și adolescenților este de 400-600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800-1200 mg/zi în două sau trei prize.

La inițierea tratamentului, nivelurile de cortizol liber urinar într-un interval de 24 de ore trebuie controlate la fiecare câteva zile/săptămâni.

##### *Ajustarea dozelor*

Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic de la un individ la altul, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic.

- O creștere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7-28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;

- O doză de întreținere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În majoritatea publicațiilor, doza de întreținere variază între 600 mg/zi și 800 mg/zi;
- După ce se stabilește doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3-6 luni (vezi pct. 4.4);
- În cazul insuficienței suprarenale și în funcție de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puțin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ketoconazol poate fi reintrodus ulterior la o doză mai mică (vezi pct. 4.4);
- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se dorește o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenție chirurgicală).

#### *Monitorizarea funcției hepatice*

Înainte de a începe tratamentul, este obligatoriu:

- să se măsoare nivelurile enzimelor hepatice (ASAT, ALAT, gamma GT și fosfatază alcalină) și bilirubinei
- să se informeze pacienții asupra riscului de hepatotoxicitate, incluzând necesitatea întreruperii tratamentului și contactării imediate a medicului acestora dacă nu se simt bine sau în cazul unor simptome precum anorexie, greață, vărsături, oboseală, icter, dureri abdominale sau urină închisă la culoare. Dacă apar astfel de simptome, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie efectuate teste ale funcției hepatice.

Din cauza hepatotoxicității cunoscute a ketoconazolului, tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu niveluri ale enzimelor hepatice de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.3).

În timpul tratamentului:

- trebuie să se desfășoare o urmărire clinică atentă
- măsurarea nivelurilor enzimelor hepatice (ASAT, ALAT, gamma GT și fosfatază alcalină) și bilirubinei trebuie efectuată la intervale frecvente:
  - o săptămânal timp de o lună după inițierea tratamentului
  - o apoi lunar timp de 6 luni
  - o săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.

În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puțin 200 mg.

În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat și nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă. Ketoconazol trebuie întrerupt fără întârziere în cazul apariției simptomelor clinice de hepatită.

În cazul tratamentului pe termen lung (mai mare de 6 luni):

Deși hepatotoxicitatea este observată, de obicei, la inițierea tratamentului și în primele șase luni de tratament, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie efectuată în baza unor criterii medicale. Ca măsură de precauție, în cazul unei creșteri a dozei după primele șase luni de tratament, monitorizarea enzimelor hepatice trebuie repetată săptămânal timp de o lună.

#### *Regimuri de dozare pentru terapia de întreținere*

Terapia de întreținere ulterioară poate fi administrată într-unul din două moduri:

- Regim exclusiv de blocare: doza de întreținere de ketoconazol poate fi continuată conform descrierii de mai sus;

- Regim de blocare și substituție: doza de întreținere de ketoconazol trebuie crescută cu alte 200 mg și trebuie adăugată concomitent o terapie de substituție cu corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Datele privind utilizarea ketoconazol la pacienți cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate, dar nu există dovezi care să sugereze că este necesară o ajustare specifică a dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Deși datele sunt limitate, farmacocinetica ketoconazol nu este semnificativ diferită la pacienții cu insuficiență renală în comparație cu subiecții sănătoși și nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei la această populație de pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

Ketoconazol este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.3). Tratamentul nu trebuie să fie inițiat la pacienți cu niveluri ale enzimelor hepatice de peste 2 ori față de limita superioară a valorilor normale.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Ketoconazole HRA la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile curent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 dar nu pot fi efectuate recomandări cu privire la doză.

### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;
- Boală hepatică acută sau cronică și/sau dacă nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.2 și 4.4);
- Sarcină (vezi pct. 4.6);
- Alăptare (vezi pct. 4.6);
- Prelungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre următoarele medicamente care pot interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi pct. 4.5):
  - Inhibitori ai HMG-CoA-reductazei metabolizați de CYP3A4 (de exemplu, simvastatină, atorvastatină și lovastatină), din cauza unui risc crescut de toxicitate musculo-scheletică, incluzând rbdomioliză;
  - eplerenonă, din cauza unui risc crescut de hiperkaliemie și hipotensiune arterială;
  - substanțe care pot avea concentrații plasmatice crescute și care prezintă un potențial de prelungire a intervalului QT: metadonă, disopiramidă, chinidină, dronedaronă, pimozidă, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi), ranolazină, mizolastină, halofantrină;
  - dabigatran, din cauza unui risc crescut de sângerare;
  - triazolam, midazolam oral și alprazolam, din cauza potențialului de sedare prelungită sau crescută și deprimare respiratorie;

- alcaloizi ergotaminici (de exemplu, dihidroergotamină, ergometrină (ergonovină), ergotamină și metilergometrină (metilergonovină)), din cauza unui risc crescut de ergotism și alte reacții adverse vasospastice grave;
- lurasidonă;
- quetiapină, din cauza unui risc crescut de toxicitate;
- telitromicină și claritromicină la pacienți cu insuficiență renală severă, din cauza unui risc crescut de hepatotoxicitate și prelungire a intervalului QT;
- felodipină, nisoldipină, din cauza unui risc crescut de edem și insuficiență cardiacă congestivă;
- colchicină la pacienți cu insuficiență renală, din cauza unui risc crescut de reacții adverse severe;
- irinotecan, din cauza unei modificări a metabolismului acestui medicament;
- everolimus, sirolimus (numit și rapamicină), din cauza unei creșteri a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente;
- vardenafil la bărbați cu vârsta peste 75 de ani, din cauza unui risc crescut de reacții adverse;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir), din cauza unui risc crescut de reacții adverse;
- fesoterodină și solifenacin la pacienți cu insuficiență renală;
- tolvaptan utilizat pentru o boală specifică numită „sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic”.

Lista de mai sus nu este o listă exhaustivă a compușilor care pot interacționa cu ketoconazol și care pot cauza reacții cu potențial letal.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Monitorizarea funcției hepatice

Enzimele hepatice trebuie monitorizate la toți pacienții tratați cu ketoconazol. Din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă, este necesară monitorizarea atentă a pacienților (vezi pct. 4.2).

##### Monitorizarea funcției suprarenale

Funcția suprarenală trebuie monitorizată la intervale regulate, deoarece insuficiența suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condițiile unei deficiențe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenție chirurgicală sau infecție); și/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienții tratați cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituție cu glucocorticoizii (pentru pacienții tratați cu un regim de blocare și substituție) este insuficientă. Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic și/sau salivar și/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de cel puțin o săptămână de la inițierea tratamentului cu ketoconazol și periodic după aceea. După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea țintă și este stabilită doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3-6 luni (vezi pct. 4.2 pentru ajustarea dozei în caz de insuficiență suprarenală).

Toți pacienții trebuie monitorizați și informați asupra semnelor și simptomelor asociate cu hipocortizolismul (de exemplu, slăbiciune, oboseală, anorexie, greață, vărsături, pierdere în greutate, hipotensiune arterială, hiponatriemie, hiperkaliemie și/sau hipoglicemie).

Dacă simptomele clinice sugerează prezența insuficienței suprarenale, trebuie măsurate nivelurile de cortizol, iar tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă și, dacă este

necesar, trebuie inițiată substituția cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

### Regim de blocare și substituție

Pacienții tratați cu un regim de blocare și substituție trebuie instruiți să își ajusteze doza terapiei de substituție cu glucocorticoizi în condiții de stres (vezi pct. 4.2). În plus, aceștia trebuie să primească un card de urgență și să aibă la dispoziție un set de glucocorticoizi pentru situații de urgență.

### Monitorizarea intervalului QTc

Se recomandă monitorizarea în vederea depistării vreunui efect asupra intervalului QTc. Trebuie efectuat un EKG:

- Înainte de începerea tratamentului cu ketoconazol
- În decurs de o săptămână după începerea tratamentului
- Ulterior, conform indicațiilor clinice.

În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creștere a intervalului QTc (vezi pct. 4.5), se recomandă monitorizarea prin EKG.

### Contracepție

Femeile trebuie să primească informații complete cu privire la prevenirea sarcinii. Ca cerință minimă, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă (vezi pct. 4.6).

### Aciditate gastrică scăzută

Absorbția este afectată în condiții de aciditate gastrică scăzută. Nu trebuie să se administreze medicamente de neutralizare a acidul (de exemplu, hidroxid de aluminiu) timp de cel puțin 2 ore după administrarea ketoconazol. La pacienții cu aclorhidrie, precum anumiți pacienți cu SIDA și pacienți care iau supresoare ale secreției de acid (de exemplu, antagoniști H<sub>2</sub>, inhibitori ai pompei de protoni), se recomandă administrarea de ketoconazol cu o băutură acidulată, de exemplu, Cola, suc de portocale.

În cazul în care medicamente supresoare ale secreției acide se adaugă la sau se elimină din medicamentele concomitente, doza de ketoconazol trebuie ajustată în funcție de nivelurile de cortizol.

### Potențială interacțiune cu alte medicamente

Ketoconazolul are un potențial ridicat de interacțiuni medicamentoase clinic importante. Ketoconazolul este metabolizat în principal prin CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazol. O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la inițierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Trebuie consultat RCP-ul produselor utilizate concomitent pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4.

Ketoconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4: inhibarea CYP3A4 de către ketoconazol poate crește expunerea pacienților la o serie de medicamente care sunt metabolizate prin acest sistem enzimatic (vezi pct. 4.5).

Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp: inhibarea P-gp de către ketoconazol poate crește expunerea pacienților la medicamente care sunt substraturi ale P-gp (vezi pct. 4.5).

Medicamentele metabolizate de CYP3A4 și/sau substraturile P-gp cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT pot fi contraindicate sau nerecomandate, în funcție de efectul observat preconizat pentru administrarea cu ketoconazol (adică pot avea ca rezultat creșterea concentrației plasmatice, ASC, C<sub>max</sub> pentru medicamente) și a marjelor terapeutice cunoscute pentru medicamente. Unele

combinații pot duce la un risc crescut de tahiaritmii ventriculare, incluzând cazuri de torsadă a vârfurilor, o aritmie potențial letală (vezi Tabelul 1, Interacțiuni și recomandări privind administrarea concomitentă, pct.4.5).

#### Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice

Administrarea concomitentă a ketoconazol cu alte medicamente cu efect potențial hepatotoxic cunoscut (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinația poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.

#### Utilizarea împreună cu pasireotid

Administrarea concomitentă a ketoconazol cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinația poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienți cu tulburări cunoscute de ritm cardiac (vezi pct. 4.5).

#### Tulburări inflamatorii/autoimune coexistente

Exacerbarea sau apariția tulburărilor inflamatorii/autoimune a fost descrisă în urma remisieii sindromului Cushing, inclusiv în urma tratamentului cu ketoconazol. Pacienții cu sindrom Cushing și tulburări inflamatorii/autoimune coexistente trebuie supravegheați în urma normalizării nivelurilor de cortizol după tratamentul cu ketoconazol.

#### Consumul de alcool

Pacienții trebuie sfătuiți să nu consume alcool în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5).

#### Atenționare cu privire la excipienți

Acest medicament conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Terapie concomitentă cu medicamente care sunt contraindicate în timpul tratamentului cu ketoconazol și pot cauza reacții adverse cu potențial letal:

- Inhibitori ai HMG-CoA-reductazei metabolizați de CYP3A4 (de exemplu, simvastatină, atorvastatină și lovastatină), din cauza unui risc crescut de toxicitate musculo-scheletică, incluzând rabdomioliză;
- eplerenonă, din cauza unui risc crescut de hiperkaliemie și hipotensiune arterială;
- substanțe care pot avea concentrații plasmatice crescute și care prezintă un potențial de prelungire a intervalului QT: metadonă, disopiramidă, chinidină, dronedaronă, pimozidă, sertindol, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi), ranolazină, mizolastină, halofantrină;
- dabigatran, din cauza unui risc crescut de sângerare;
- triazolam, midazolam oral și alprazolam, din cauza potențialului de sedare prelungită sau crescută și deprimare respiratorie;
- alcaloizi ergotaminici (de exemplu, dihidroergotamină, ergometrină (ergonovină), ergotamină și metilergometrină (metilergonovină)), din cauza unui risc crescut de ergotism și alte reacții adverse vasospastice grave;
- lurasidonă;
- quetiapină, din cauza unui risc crescut de toxicitate;
- telitromicină și claritromicină la pacienți cu insuficiență renală severă, din cauza unui risc crescut de hepatotoxicitate și prelungire a intervalului QT;
- felodipină, nisoldipină, din cauza unui risc crescut de edem și insuficiență cardiacă congestivă;
- colchicină la pacienți cu insuficiență renală, din cauza unui risc crescut de reacții adverse severe;
- irinotecan, din cauza unei modificări a metabolismului acestui medicament;

- everolimus, sirolimus (numit și rapamicină), din cauza unei creșteri a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente;
- vardenafil la bărbați cu vârsta peste 75 de ani, din cauza unui risc crescut de reacții adverse;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir), din cauza unui risc crescut de reacții adverse;
- fesoterodină și solifenacin la pacienți cu insuficiență renală;
- tolvaptan utilizat pentru o boală specifică numită „sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic”.

Lista de mai sus nu este o listă exhaustivă a compușilor care pot interacționa cu ketoconazol și care pot cauza reacții cu potențial letal.

#### Medicamente care afectează absorbția ketoconazol

Medicamentele care afectează aciditatea gastrică împiedică absorbția ketoconazol (vezi pct. 4.4).

#### Efecte ale altor medicamente asupra metabolismului ketoconazol

Ketoconazolul este metabolizat în principal de citocromul CYP3A4.

Medicamentele cu rol de inducție enzimatică, precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, izoniazidă, nevirapină, mitotan și fenitoină, pot reduce semnificativ biodisponibilitatea ketoconazol. Nu este recomandată utilizarea ketoconazol împreună cu inductori enzimatici puternici.

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, antivirale, precum ritonavir, darunavir amplificat cu ritonavir și fosamprenavir amplificat cu ritonavir) pot crește biodisponibilitatea ketoconazol; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență atunci când sunt administrate concomitent cu ketoconazol, iar pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală. Doza de ketoconazol trebuie ajustată corespunzător.

#### Efecte ale ketoconazolului asupra metabolismului altor medicamente

- Ketoconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4 și poate inhiba metabolismul medicamentelor metabolizate de această enzimă. Acest lucru poate determina o creștere și/sau prelungire a efectelor acestora, incluzând reacții adverse.
- Datele *in vitro* indică faptul că ketoconazol este un inhibitor puternic al CYP1A2 și nu inhibă în mod semnificativ CYP 2A6 și 2E1. La concentrații relevante din punct de vedere clinic, inhibarea CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 și 2D6 de către ketoconazol nu poate fi exclusă.
- Ketoconazolul poate inhiba transportul medicamentelor mediat de P-gp, ceea ce poate duce la creșterea concentrației plasmatice a acestor medicamente.
- Ketoconazol inhibă BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, proteină rezistentă la cancerul mamar) în cadrul studiilor *in vitro*. Date privind inhibiția indică faptul că riscul de interacțiune cu substraturi ale BCRP nu poate fi exclus la nivel sistemic la doze foarte mari de ketoconazol. Cu toate acestea, ketoconazol poate fi un inhibitor al BCRP la nivel intestinal în concentrații clinic relevante. Având în vedere absorbția rapidă a ketoconazolului, administrarea substraturilor BCRP trebuie amânată timp de 2 ore după administrarea ketoconazolului.

#### *Tabelul 1 Interacțiuni și recomandări privind administrarea concomitentă*

Interacțiunile dintre ketoconazol și alte medicamente sunt enumerate în tabelul de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, iar absența unei schimbări prin „↔”). Gradele de interacțiune menționate mai jos nu reprezintă valori absolute și pot fi dependente de doza de ketoconazol administrată, respectiv, numeroase rezultate sunt raportate în urma unei doze de ketoconazol de 200 mg, iar o interacțiune mai puternică poate fi anticipată la o doză mai mare și/sau un interval de dozare mai scurt. Următoarea listă nu este o listă exhaustivă a interacțiunilor dintre ketoconazol și alte medicamente.

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
---	--	---



<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
<b><i>Analgezic opioid</i></b>		
Metadonă	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale metadonei	Contraindicată din cauza riscului crescut de evenimente cardiovasculare grave, incluzând prelungirea intervalului QT și torsadă a vârfurilor, sau de depromare respiratorie sau a SNC (vezi pct. 4.3).
Buprenorfină administrată i.v. și sublingual	Buprenorfină: ASC: ↑ de 1,5 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,7 ori	Monitorizare atentă. Doza de buprenorfină trebuie ajustată.
Alfentanil, fentanil	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale alfentanilului și fentanilului	Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare). Ar putea fi necesară reducerea dozei de alfentanil și fentanil.
Oxicodonă	Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale oxicodonei.	Monitorizare atentă. Doza de oxicodonă ar putea fi ajustată.
<b><i>Antiaritmice</i></b>		
Disopiramidă Chinidină	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale disopiramidei și chinidinei.	Contraindicate din cauza riscului de evenimente cardiovasculare grave, incluzând prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Dronedaronă	Dozele repetate de 200 mg ketoconazol în fiecare zi au determinat o creștere de 17 ori a expunerii la dronedaronă.	
Digoxină	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale digoxinei	Se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor de digoxină.
<b><i>Medicamente anticoagulante și antitrombotice</i></b>		
Dabigatran	Dabigatran: ASC: ↑ de 2,6 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 2,5 ori	Nu se recomandă din cauza unui risc crescut de sângerare (vezi pct. 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: ASC: ↑ de 2,6 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,7 ori	Nu se recomandă din cauza unui risc crescut de sângerare.
Apixaban	Apixaban: ASC: ↑ de 2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,6 ori	Nu se recomandă din cauza unui risc crescut de sângerare.
Cilostazol	Cilostazol: ASC: ↑ de 2,2 ori  Activitatea farmacologică generală a cilostazolului crește cu 35% atunci când este administrat concomitent cu ketoconazol.	Monitorizare atentă Se recomandă o doză de cilostazol de 50 mg de două ori pe zi în asociere cu ketoconazol.
Warfarină și alte medicamente asemănătoare cumarinei	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale warfarinei	Monitorizare atentă Se recomandă monitorizarea INR (raport normalizat internațional).
Edoxaban	ASC: ↑ de 1,8 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,8 ori	Doza de edoxaban trebuie redusă atunci când se utilizează concomitent, vă rugăm să consultați RCP pentru edoxaban.

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
<b><i>Anticonvulsivante</i></b>		
Carbamazepină Fenitoină	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei și fenitoiniei  Este estimată o potențială ↓ a concentrațiilor plasmatice ale ketoconazolului. (inducție a enzimei CYP3A)	Nu se recomandă. (Vezi și „Efecte ale altor medicamente asupra metabolismului Ketoconazole HRA”).
<b><i>Antidiabetice</i></b>		
Repaglinid	Repaglinid: ASC: ↑ de 1,2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,2 ori	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de repaglinid.
Saxagliptin	Saxagliptin: ASC: ↑ de 2,5 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,6 ori Asociat cu o scădere a valorilor corespunzătoare aferente metabolitului activ	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de saxagliptin.
Tolbutamidă	Tolbutamidă: ASC: ↑ de 1,7 ori	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de tolbutamidă.
<b><i>Antiinfecțioase</i></b>		
Rifabutină Rifampicină Isoniazidă	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale rifabutinei. Sunt estimate potențiale ↓ ale concentrațiilor plasmatice ale ketoconazolului. (inducție a enzimei CYP3A4)	Nu se recomandă. (Vezi și „Efecte ale altor medicamente asupra metabolismului Ketoconazole HRA”)
Telitromicină Claritromicină	Telitromicină: ASC: ↑ de 2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,5 ori Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale claritromicinei	Nu se recomandă. Contraindicate la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza riscului de prelungire a intervalului QT și de reacții adverse hepatice grave (vezi pct. 4.3).
Isavuconazol	ASC: ↑ de 5 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,1 ori	Nu se recomandă din cauza riscului ridicat de reacții adverse ale isavuconazol, vă rugăm să consultați RCP pentru isavuconazol
Praziquantel	Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale praziquantelului	Monitorizare atentă. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de praziquantel.
<b><i>Medicamente antimigrenoase</i></b>		
Alcaloizi ergotaminici, precum dihidroergotamină, ergometrină (ergonovină), ergotamină, metilergometrină (metilergonovină)	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale alcaloizilor ergotaminici	Contraindicați din cauza riscului crescut de ergotism și alte reacții adverse vasospastice grave (vezi pct. 4.3).

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
Eletriptan	Eletriptan: ASC: ↑ de 5,9 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 2,7 ori	Nu se recomandă.
<b>Antineoplazice</b>		
Irinotecan	Irinotecan: ASC: ↑ de 2,1 ori	Contraindicat din cauza unei modificări a metabolismului acestui medicament (vezi pct. 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib ASC: ↑ de 1,5 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,5 ori Lapatinib: ASC: ↑ de 3,6 ori Nilotinib: ASC: ↑ de 3,0 ori Erlotinib: ASC: ↑ de 1,9 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,7 ori Dasatinib Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale dasatinibului. Dabrafenib ASC: ↑ de 1,7 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,3 ori Cabozantinib ASC: ↑ de 1,4 ori C <sub>max</sub> : ↔	Nu se recomandă din cauza riscului de expunere crescută la aceste medicamente și de prelungire a intervalului QT.
Ibrutinib	Ibrutinib: ASC: ↑ de 24 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 29 ori	Nu este recomandată, din cauza creșterii potențiale a riscului toxicității asociate ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib ASC: ↑ de 3,2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,4 ori	Nu este recomandată din cauza riscului de prelungire a intervalului QT și a reacțiilor adverse hepatice grave.  Monitorizare a prelungirii intervalului QT în cazul în care se administrează concomitent.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: ASC: ↑ de 1,4 ori Imatinib: ASC: ↑ de 1,4 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,3 ori Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale docetaxelului. Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice a busulfanului Cabazitaxel ASC: ↑ de 1,3 ori	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei fiecărui medicament.
Paclitaxel	Paclitaxel: Nu au fost observate modificări ale concentrației plasmatice în asociere cu concentratul de paclitaxel. Nu au fost efectuate studii cu nanoparticule legate de albumină.	Monitorizare atentă. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de paclitaxel.

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
Vincristină, vinblastină (alcaloizi din vinca)	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale alcaloizilor din vinca-	Monitorizare atentă deoarece poate cauza o instalare timpurie și/sau o severitate crescută a reacțiilor adverse.
<b><i>Antipsihotice, anxiolitice și hipnotice</i></b>		
Triazolam Alprazolam Midazolam oral	ASC: Au fost observate ↑. C <sub>max</sub> : Au fost observate ↑.	Contraindicate din cauza riscului de sedare potențial prelungită sau crescută și deprimare respiratorie (vezi pct. 4.3).
Lurasidonă	Lurasidonă: ASC: ↑ de 9-ori C <sub>max</sub> : ↑ de 6-ori	Contraindicată din cauza riscului crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.3).
Pimozidă	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale pimozidei.	Contraindicate din cauza riscului de evenimente cardiovasculare grave, incluzând prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Sertindol	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale sertindolului.	Contraindicat din cauza riscului de prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Quetiapină	Quetiapină: ASC: ↑ de 6,2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 3,4 ori	Contraindicată deoarece poate crește toxicitatea asociată quetiapinei (vezi pct. 4.3).
Haloperidol	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale haloperidolului.	Nu se recomandă din cauza riscului crescut de prelungire a intervalului QT și de simptome extrapiramidale. Ar putea fi necesară reducerea dozei de haloperidol.
Reboxetină	Reboxetină: ASC: ↑ de 1,5 ori pentru ambii enantiomeri	Nu se recomandă din cauza marjei terapeutice înguste a reboxetinei.
Midazolam i.v.	Midazolam: ASC: ↑ de 1,6 ori	Monitorizare atentă. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de midazolam i.v.
Buspironă	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice de buspironă.	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de buspironă.
Aripiprazol	Aripiprazol ASC: ↑ de 1,6 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,4 ori	Monitorizare atentă. Doza de aripiprazol trebuie redusă la aproximativ o jumătate din doza prescrisă.
Risperidonă	Potențială ↑ a ASC a risperidonei:	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de risperidonă.

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
<b>Medicamente antivirale</b>		
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	Saquinavir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Ketoconazol ASC: ↑ de 2,7 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,5 ori (inhibiție a enzimei CYP3A4 de către ritonavir)	Contraindicat din cauza riscului de prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: ASC: ↑ de 2,2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,7 ori  Ombitasvir: ASC: ↑ de 1,3 ori C <sub>max</sub> : ↔  Ketoconazol: ASC: ↑ de 2,1 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,1 ori t <sub>1/2</sub> : ↑ de 4 ori	Contraindicată din cauza unui risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.3).
Nevirapină	Ketoconazol: ASC: ↓ de 0,28 ori C <sub>max</sub> : ↓ de 0,56 ori Nevirapină: concentrații plasmatice: ↑ de 1,15-1,28 ori în comparație cu grupurile de control istorice  (inducție a enzimei CYP3A)	Nu se recomandă
Maraviroc	Maraviroc: ASC: ↑ de 5 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 3,4 ori	Monitorizare atentă. Doza de maraviroc trebuie redusă la 150 mg de două ori pe zi.
Indinavir	Indinavir (600 mg de trei ori pe zi): ASC= 0,8 ori C <sub>min</sub> : ↑ de 1,3 ori (în raport cu Indinavir 800 mg de trei ori pe zi în monoterapie)	Monitorizare atentă. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de Indinavir la 600 mg la fiecare 8 ore.
Ritonavir	Ketoconazol: ASC: ↑ de 3,4 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,6 ori  (inhibiție a enzimei CYP3A)	Trebuie avută în vedere o reducere a dozei de ketoconazol atunci când se administrează concomitent cu ritonavir, dozat ca agent antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. (Vezi și „Efecte ale altor medicamente asupra metabolismului Ketoconazole HRA”).
<b>Beta-blocanți</b>		
Nadolol	Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale nadololului.	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de nadolol.

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
<b><i>Blocanți ai canalelor de calciu</i></b>		
Felodipină Nisoldipină	ASC: A fost observată o ↑. C <sub>max</sub> : A fost observată o ↑.	Contraindicate din cauza unui risc crescut de edem și insuficiență cardiacă congestivă (vezi pct. 4.3).
Alte dihidropiridine Verapamil	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente	Monitorizare atentă. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de dihidropiridină și verapamil.
<b><i>Medicamente cardiovasculare, diverse</i></b>		
Ranolazină	Ranolazină: ASC: ↑ de 3,0 până la 3,9 ori	Contraindicată din cauza potențialului de evenimente cardiovasculare grave, incluzând prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Bosentan	Bosentan: ASC: ↑ de 2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 2 ori	Nu se recomandă din cauza potențialului de hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: ASC: ↑ de 1,8 ori	Monitorizare atentă. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de aliskiren.
<b><i>Diuretice</i></b>		
Eplerenonă	Eplerenonă: ASC: ↑ de 5,5 ori	Contraindicată din cauza riscului crescut de hiperkaliemie și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3).
<b><i>Medicamente gastrointestinale</i></b>		
Aprepitant	Aprepitant: ASC: ↑ de 5 ori	Monitorizare atentă. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de aprepitant.
Domperidonă	Domperidonă: ASC: ↑ de 3,0 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 3,0 ori	Nu se recomandă din cauza unui risc crescut de prelungire a intervalului QT.
Naloxegol	<u>Naloxegol</u> ASC ↑ de 12,9 ori C <sub>max</sub> ↑ de 9,6 ori	Nu se recomandă
<b><i>Imunosupresoare</i></b>		
Everolimus Sirolimus (rapamicină)	Everolimus: ASC: ↑ de 15,3 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 4,1 ori Sirolimus (rapamicină): ASC: ↑ de 10,9 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 4,4 ori	Contraindicate din cauza unui creștere mari a concentrațiilor acestor medicamente (vezi pct. 4.3).
Temsirolimus  Tacrolimus Ciclosporină Budesonidă Ciclesonidă	Temsirolimus: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Metabolitul activ al ciclesonidei: ASC: ↑ de 3,5 ori  Restul medicamentelor Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.	Nu se recomandă decât dacă este necesar. Este posibil să fie necesare monitorizarea atentă și ajustarea dozei acestor medicamente.

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
Dexametazonă, fluticazonă, metilprednisolon	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente	Monitorizare atentă. Ar putea fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente.
<b>Medicamente hipolipemiante</b>		
Lovastatină, simvastatină, atorvastatină*	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente	Contraindicate din cauza unui risc crescut de toxicitate musculo-scheletică, incluzând rabdomioliză (vezi pct. 4.3).
<b>Medicamente pentru funcția respiratorie</b>		
Salmeterol	Salmeterol ASC: ↑ de 15 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,4 ori	Nu se recomandă din cauza unui risc crescut de prelungire a intervalului QT.
<b>Medicamente urologice</b>		
Fesoterodină Tolterodină Solifenacin	Metabolitul activ al fesoterodinei: ASC: ↑ de 2,3 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 2,0 ori  Solifenacin: ASC: ↑ de 3,0 ori  Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale tolterodinei	Nu se recomandă din cauza unui risc crescut de prelungire a intervalului QT. Fesoteradina și solifenacin sunt contraindicate la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3).
<b>Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: ASC: ↑ de 4 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 1,2 ori  Vardenafil: ASC: ↑ de 10 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 4 ori  Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului	Nu se recomandă din cauza riscului crescut de reacții adverse.  Vardenafil este contraindicat la bărbații cu vârsta peste 75 ani (vezi pct. 4.3).
<b>Altele</b>		
Tolvaptan	Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale tolvaptanului	Contraindicat din cauza unui creșterii a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.3).
Mizolastină Halofantrină	Potențială ↑ a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente	Contraindicate din cauza potențialului de evenimente cardiovasculare grave, incluzând prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Colchicină	Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatice ale colchicinei	Nu se recomandă din cauza unei potențiale creșteri a toxicității asociate colchicinei. Contraindicată la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3).

<b>Medicament în funcție de domeniul terapeutic</b>	<b>Efect preconizat asupra nivelurilor de medicament</b>	<b>Recomandare privind administrarea concomitentă</b>
Cinacalcet	Cinacalcet ASC: ↑ de 2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 2 ori	Monitorizare atentă. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de cinacalcet.
Ebastină	Au fost observate ↑ ale concentrațiilor plasmatiche ale ebastinei.	Nu se recomandă din cauza unui risc crescut de prelungire a intervalului QT.

\* Rosuvastatina nu este un substrat al CYP 3A4. Ketoconazol nu a produs modificări ale farmacocineticii rosuvastatinei, prin urmare, este puțin probabil ca administrarea concomitentă a ketoconazol cu rosuvastatina să crească riscul de toxicitate a rosuvastatinei. Alte statine care nu sunt substraturi ale CYP3A4 (pravastatina și fluvastatina) pot fi administrate concomitent cu ketoconazol.

#### Alte interacțiuni

Au fost raportate cazuri excepționale de reacție asemănătoare disulfiramului atunci când ketoconazol a fost administrat concomitent cu alcool, caracterizată prin hiperemie facială, erupții cutanate tranzitorii, edem periferic, greață și cefalee. Toate simptomele au dispărut complet în câteva ore.

Administrarea concomitentă a ketoconazolului cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinația poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienți cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.

Nu există dovezi care să sugereze că există o interacțiune între ketoconazol și alți inhibitori de steroidogeneză (respectiv, metiraponă).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea ketoconazolului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Potrivit datelor preclinice, ketoconazol traversează bariera placentară și are efect teratogen. Ketoconazol este contraindicat în timpul sarcinii și nu trebuie utilizat de femeile cu potențial fertil care nu utilizează o metodă de contracepție eficientă (vezi pct. 4.3).

##### Alăptarea

Deoarece ketoconazol se excretă în laptele matern, mamele aflate sub tratament nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Ketoconazole HRA (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Studiile la animale au indicat efecte asupra parametrilor reproductivi la masculi și femele (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ketoconazol are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați asupra potențialului de amețeală și somnolență (vezi pct. 4.8) și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în cazul apariției oricăror dintre aceste simptome.



## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt insuficiența suprarenală, greața, vărsăturile, durerile abdominale, diareea, pruritul, erupțiile cutanate tranzitorii și nivelurile crescute ale enzimelor hepatice. Cea mai gravă reacție adversă este hepatotoxicitatea, în primul rând sub formă de toxicitate hepatocelulară acută, dar pot apărea și leziuni colestatice sau un tip de toxicitate mixtă. ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubina și fosfataza alcalină trebuie monitorizate la intervale frecvente în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța ketoconazol a fost evaluată pe baza literaturii de specialitate publicate și a utilizării ketoconazolului ca tratament antifungic.

Reacțiile adverse enumerate mai jos în tabelul 2 sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe. Grupările în funcție de frecvență sunt definite în conformitate cu următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente: ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută: nu poate fi estimată din datele disponibile.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

*Tabelul 2: Incidența reacțiilor adverse și a anomaliilor marcate ale analizelor de laborator raportate în literatura de specialitate la pacienți adulți și adolescenți*

<b>Clasă de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Mai puțin frecvente	Afecțiuni alergice, inclusiv șoc anafilactic, reacție anafilactoidă și anafilactică și angioedem
<i>Tulburări endocrine</i>	Frecvente	Insuficiență suprarenală
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută	Intoleranță la alcool, anorexie, apetit alimentar crescut
<i>Tulburări psihice</i>	Cu frecvență necunoscută	Insomnie, nervozitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Mai puțin frecvente	Cefalee, amețeală, somnolență
	Cu frecvență necunoscută	Presiune intracraniană crescută (edem papilar, bombare a fontanelei), parestezie
<i>Tulburări oculare</i>	Cu frecvență necunoscută	Fotofobie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Cu frecvență necunoscută	Epistaxis
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente	Greață, dureri abdominale, vărsături, diaree
	Cu frecvență necunoscută	Dispepsie, flatulență, modificarea culorii limbii, xerostomie, disgeuzie

<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Foarte frecvente  Rare	Teste anormale ale funcției hepatice  Hepatotoxicitate gravă, inclusiv icter, hepatită, necroză hepatică, ciroză hepatică, insuficiență hepatică, incluzând cazuri care au necesitat transplant sau care au condus la deces.
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente  Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Prurit, erupții cutanate tranzitorii  Urticarie, alopecie Fotosensibilitate, eritem multiform, dermatită, eritem, xerodermie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Cu frecvență necunoscută	Mialgie, artralgie
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Cu frecvență necunoscută	Tulburare menstruală, azoospermie, disfuncție erectilă, ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Mai puțin frecvente  Foarte rare Cu frecvență necunoscută	Astenie  Pirexie Edem periferic, stare generală de rău, bufeuri de căldură
<i>Investigații diagnostice</i>	Foarte frecvente  Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	Valori crescute ale enzimelor hepatice  Număr redus de trombocite Scădere temporară a concentrațiilor de testosteron

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Hepatotoxicitate*

Hepatotoxicitatea gravă cauzată de tratamentul cu ketoconazol este rară (1/15000). S-au observat în principal leziuni hepatocelulare acute sub formă de leziuni colestatice sau un tip de toxicitate mixt. Au fost raportate cazuri letale, în special la continuarea tratamentului în pofida creșterii nivelurilor enzimelor hepatice. Au fost observate creșteri ale nivelurilor enzimelor hepatice ( $\leq 5N$  și  $> 5N$ ) la ~13,5% și, respectiv, ~2,5% din pacienți, apărute în special în primele 6 luni de tratament. Nivelurile enzimelor hepatice au revenit la normal în decurs de 2-12 săptămâni după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu ketoconazol. Hepatotoxicitatea nu pare să fie dependentă de doză. Toți factorii potențiali asociați de hepatotoxicitate și nivelurile anormale ale enzimelor hepatice detectate înainte de inițierea tratamentului cu ketoconazol trebuie luate în considerare înainte de a avea în vedere începerea tratamentului cu ketoconazol. Ketoconazol nu trebuie administrat în situațiile în care nivelurile enzimelor hepatice sunt de peste 2 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale sau în asociere cu alte medicamente hepatotoxice. Enzimele hepatice trebuie monitorizate o dată pe săptămână în prima lună de tratament și apoi o dată pe lună timp de 6 luni. În cazul detectării unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, funcția hepatică trebuie monitorizată mai atent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puțin 200 mg. În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat și nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

##### *Insuficiență suprarenală*

Insuficiența suprarenală poate apărea la pacienții tratați cu ketoconazol fără substituție cu corticosteroizi (regim exclusiv de blocare) sau dacă terapia de substituție cu glucocorticoizi (pentru pacienții tratați cu un regim de blocare și substituție) este insuficientă. Monitorizați și instruiți

pacienții cu privire la semnele și simptomele asociate cu hipocortizolismul (de exemplu, slăbiciune, oboseală, anorexie, greață, vărsături, hipotensiune arterială, hiperkaliemie, hiponatriemie sau hipoglicemie). Insuficiența suprarenală poate fi detectată prin evaluarea și monitorizarea clinică periodică a nivelurilor de cortizol plasmatic/seric sau salivar. În cazul insuficienței suprarenale, tratamentul cu Ketoconazole HRA trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă și, dacă este necesar, trebuie adăugată o terapie de substituție cu corticosteroizi.

#### Copii și adolescenți

Frecvența hepatotoxicității ar putea fi mai mare la adolescenți decât la adulți. În literatura de specialitate, din 24 de copii și adolescenți tratați cu ketoconazol, doi au prezentat hepatotoxicitate severă. O fată de 14 ani care a primit tratament pentru sindromul Cushing cu ketoconazol 200 mg de două ori pe zi s-a prezentat după o lună cu icter, febră, anorexie, greață și vărsături. Tratamentul cu ketoconazol a fost oprit, dar starea pacientei s-a deteriorat rapid și aceasta a decedat. O fată de 17 ani a fost tratată cu ketoconazol 1200 mg/zi pentru un carcinom suprarenal cu metastază hepatică și după 22 de zile teste de funcție hepatică aveau valori modificate. După întreruperea tratamentului cu ketoconazol, valorile enzimelor hepatice au revenit la nivelurile normale în decurs de 3 săptămâni (pct. 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu există niciun antidot cunoscut pentru ketoconazol. Doza maximă care a fost utilizată pentru tratamentul sindromului Cushing este de 1600 mg/zi.

În cazul unui supradozaj accidental, tratamentul constă în măsuri de susținere. În prima oră după ingerare, se poate efectua lavaj gastric. Se poate administra cărbune activat, dacă este considerat adecvat.

În cazul unor semne care sugerează insuficiență suprarenală, pe lângă măsurile generale de eliminare a medicamentului și de reducere a absorbției acestuia, trebuie administrată imediat o doză de 100 mg de hidrocortizon, împreună cu perfuzii cu soluție salină și glucoză. Va fi necesară o supraveghere atentă. Tensiunea arterială și echilibrul hidro-electrolitic trebuie monitorizate timp de câteva zile.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: CORTICOSTEROIZI PENTRU UZ SISTEMIC, Anticorticosteroizi, codul ATC: H02CA03

#### Mecanism de acțiune

Ketoconazolul este un inhibitor de steroidogeneză. Ketoconazolul este un derivat de imidazol, care este un puternic inhibitor al sintezei cortizolului, acțiune care rezultă din capacitatea sa de a inhiba mai multe enzime ale citocromului P450 din glandele suprarenale. Ketoconazolul inhibă în principal activitatea 17 $\alpha$ -hidroxilazei, dar inhibă și etapele 11-hidroxilării, iar la doze mai mari enzima de clivaj a lanțului lateral al colesterolului. Prin urmare, ketoconazolul este un inhibitor al sintezei cortizolului și aldosteronului. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al sintezei de androgeni, inhibând activitatea C17-20 liazei în glandele suprarenale și totodată în celulele Leydig.

Pe lângă efectul de blocare a glandelor suprarenale, ketoconazolul poate avea și efecte directe asupra celulelor tumorale corticotropice la pacienți cu boala Cushing.

## Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța ketoconazolului în tratamentul sindromului Cushing, indiferent de cauze, a fost descrisă în numeroase studii retrospective, studii de revizuire a cazurilor și rapoarte de caz publicate. Controlul nivelurilor de cortizol, fie seric/plasmatic, fie urinar, a fost utilizat pentru a evalua eficacitatea tratamentului, alături de evaluarea simptomelor clinice ale sindromului Cushing. Peste 800 de pacienți au fost tratați cu ketoconazol cu durată și modalități de tratament variabile. Aproximativ 200 de pacienți au fost tratați timp de peste 6 luni, iar unii dintre aceștia au fost tratați timp de câțiva ani.

Nivelurile de cortizol liber urinar (UFC) s-au normalizat la aproximativ 50% din pacienții tratați cu ketoconazol. Ratele de răspuns au variat între 43 și 80%, în funcție de studii și de criteriile de definire a unui răspuns. Aproximativ 75% din pacienți au înregistrat o scădere de peste 50% a nivelurilor UFC în timpul tratamentului cu ketoconazol, în comparație cu nivelurile anterioare tratamentului.

### *Terapie combinată*

Ketoconazol a fost utilizat atât ca terapie medicală individuală, cât și în asocieri cu alte medicamente, în principal cu metiraponă, la pacienți cu boală mai severă sau la cei care nu au răspuns complet la o singură substanță activă sau la cei care au necesitat o reducere a dozei la cel puțin unul dintre medicamente pentru a crește toleranța. Ketoconazolul a fost, de asemenea, utilizat împreună cu alte terapii, incluzând intervenții chirurgicale și iradierea hipofizei. În general, ketoconazolul s-a dovedit un medicament eficient pentru normalizarea nivelurilor de cortizol în sindromul Cushing, indiferent de cauze, și, dacă este tolerat, tratamentul cu ketoconazol poate fi menținut o perioadă lungă de timp.

### *Fenomenul de scăpare*

La aproximativ 10-15% din pacienții tratați cu ketoconazol, se observă un „fenomen de scăpare”, ceea ce reafirmă necesitatea unei monitorizări clinice și biochimice pe termen lung a acestor pacienți. În cazul apariției unui astfel de fenomen, ar putea fi necesară o nouă creștere a dozei pentru a menține nivelurile de cortizol în limitele normale.

### **Utilizare în boala Cushing**

Datele de la 535 de pacienți cu boală Cushing tratați cu ketoconazol, alături de 13 rapoarte de caz individuale, sunt disponibile în literatura de specialitate. Într-un studiu retrospectiv desfășurat în mai multe centre din Franța, 200 de pacienți cu boală Cushing au fost urmăriți în perioada 1995-2012. La ultima vizită, 78 de pacienți (49,3%) aveau boala sub control, 37 de pacienți (23,4%) aveau un control parțial cu o scădere de cel puțin 50% a UFC (fără normalizare), iar 43 de pacienți (27,2%) aveau nivelurile UFC neschimbate. La ultima vizită de urmărire, semnele clinice se amelioraseră la 74/134 de pacienți (55,2%) și s-au raportat hipertensiune arterială la 36/90 de pacienți (40), hipokaliemie la 10/26 de pacienți (38,4%) și diabet zaharat la 23/39 de pacienți (59%).

### **Utilizare în sindromul de secreție ectopică a hormonului adrenocorticotrop (ACTH)**

Au fost analizate datele de la 91 de pacienți cu sindrom ACTH ectopic tratați cu ketoconazol, alături de 18 rapoarte de caz individuale. Într-un studiu canadian, efectuat la 12 pacienți evaluabili (din 15), 10 au înregistrat o reducere a nivelurilor de cortizol liber urinar, însă doar cinci prezentau o remisie completă a simptomelor în urma administrării de ketoconazol la doze de 400 - 1200 mg/zi. Ameliorarea clinică a hipokaliemiei, a alcalozei metabolice, a diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale s-a produs în absența unui răspuns hormonal complet.

### **Utilizare în sindromul Cushing independent de ACTH**

Datele de la 17 pacienți cu tumori suprarenale și de la 2 pacienți cu hiperplazie nodulară adrenocorticală (NAH) primară tratați cu ketoconazol sunt disponibile în literatura de specialitate, alături de 17 rapoarte de caz individuale de la pacienți cu tumori benigne sau maligne sau cu NAH și 2 cazuri pediatrice de sindrom McCune Albright. A fost observată ameliorarea simptomelor clinice la majoritatea pacienților după inițierea tratamentului. Cu toate acestea, la pacienții cu carcinom cortical suprarenal, ameliorarea hipercorticismului în timpul tratamentului cu ketoconazol a fost limitată în unele cazuri.

## Copii și adolescenți

În literatura de specialitate sunt disponibile date de la 24 de copii și adolescenți cu sindrom Cushing endogen tratați cu ketoconazol, dintre care 16 aveau vârsta peste 12 ani, iar 8 aveau vârsta sub 12 ani. Tratatamentul cu ketoconazol la copii și adolescenți a permis normalizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și ameliorarea clinică, inclusiv restabilirea ratei de creștere și a funcției gonadale, normalizarea tensiunii arteriale, a particularităților sindromului Cushing și a pierderii în greutate în majoritatea cazurilor. Dozele utilizate la adolescenți cu vârsta peste 12 ani au fost similare cu dozele utilizate la pacienți adulți cu sindrom Cushing endogen.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Ketoconazolul este o substanță activă dibazică slabă și necesită, prin urmare, aciditate pentru dizolvare și absorbție. Concentrațiile plasmatice maxime medii de aproximativ 3,5 μg/ml sunt atinse în decurs de 1-2 ore, în urma administrării orale a unei singure doze de 200 mg împreună cu alimente.  $C_{max}$  și ASC cresc mai mult decât proporțional cu doza. La starea de echilibru, concentrații maxime medii de 1,7 μg/ml până la 15,6 μg/ml au fost raportate pentru dozele zilnice totale de 200 mg până la 1200 mg.

### Distribuție

*In vitro*, proporția de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 99%, în special de fracția de albumină. Ketoconazolul este distribuit pe scară largă în țesuturi; cu toate acestea, doar o proporție neglijabilă de ketoconazol ajunge în lichidul cefalorahidian.

### Metabolizare

Ketoconazolul este metabolizat în mare măsură într-un număr considerabil de metaboliți inactivi. Studiile *in vitro* au arătat că CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea ketoconazolului.

Principalele căi metabolice identificate sunt oxidarea și degradarea inelelor de imidazol și piperazină, O-dezalchilarea oxidativă și hidroxilarea aromatică.

Ketoconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp. Nu s-a demonstrat că ketoconazolul își induce propriul metabolism.

### Eliminare

Eliminarea plasmatică este bifazică, cu un timp de înjumătățire de 2 ore în primele 10 ore și de 8 ore ulterior. Timpul de înjumătățire al ketoconazolului crește odată cu doza și durata tratamentului. La doze > 400 mg/zi, s-au raportat timpi de înjumătățire de 3 până la 10 ore. Aproximativ 13% din doză se excretă în urină, din care 2 până la 4% constă în medicamentul nemodificat. Principala cale de excreție este prin bilă, în tractul intestinal.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Pe baza datelor limitate, parametrii farmacocinetici (ASC,  $C_{max}$  și timpul de înjumătățire) ai ketoconazolului pentru doze de 5 până la 10 mg/kg/zi, echivalând aproximativ cu doze zilnice de 200-800 mg, sunt similari la copii și adolescenți și la populația adultă.

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica ketoconazolului nu este semnificativ diferită la pacienții cu insuficiență renală în comparație cu subiecții sănătoși.

### *Pacienți vârstnici*

Nu a fost efectuată o evaluare formală a efectului vârstei asupra farmacocineticii ketoconazol. Nu există date care să sugereze necesitatea unei ajustări specifice a dozei la această populație.

Datele *in vitro* indică faptul că ketoconazol este un inhibitor puternic al OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 și OCT2 și într-o mai mică măsură a OAT1 și BSEP. Inhibarea acestor transportatori diferiți la concentrații relevante din punct de vedere clinic ale ketoconazol nu poate fi exclusă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Profilul toxicologic al ketoconazolului a fost stabilit în urma unor studii pe termen lung la șobolan și la câine.

Fragilitate osoasă și fracturi de picioare au fost raportate la șobolan, dar nu au fost observate la alte specii.

În concordanță cu acțiunea farmacologică a ketoconazolului, au fost observate efecte asupra glandelor suprarenale și a gonadelor la șobolan și la câine.

Au fost raportate niveluri ridicate ale enzimelor hepatice și modificări histologice la nivelul ficatului, constând în acumularea de lipofuscină în hepatocite în funcție de doză, la șobolan și la câine, în urma administrării repetate de ketoconazol.

Studiile electrofiziologice au arătat că ketoconazolul inhibă componenta cu activare rapidă a curentului de potasiu cardiac de rectificare întârziată, prelungește durata potențialului de acțiune și poate prelungi intervalul QT. Cu toate acestea, nu s-au înregistrat modificări ale EKG-ului la câine la doze zilnice de până la 40 mg/kg administrate timp de 12 luni.

Ketoconazolul nu a fost genotoxic *in vitro* și *in vivo*. Cu toate acestea, potențialul genotoxic nu a fost determinat în mod adecvat pentru regimul de dozare propus în tratamentul sindromului Cushing endogen. Ketoconazolul nu este cancerigen.

În studiile reproductivă, ketoconazolul a afectat fertilitatea la masculi și femele. Doze de 25 mg/kg și mai mari la șobolani și câini masculi au cauzat anomalii spermatice și au scăzut fertilitatea la șobolan. Ketoconazolul în doze de până la 40 mg/kg nu a avut efecte asupra fertilității femelelor de șobolan, în timp ce doze de 75 mg/kg și mai mari au redus rata gestațiilor și numărul locurilor de implantare.

Doze de 80 și 160 mg/kg au inhibat ovulația la șobolani imaturi. Ketoconazolul la doze de 40 mg/kg/zi și mai mari produce semne de embriotoxicitate și teratogenitate la șobolani și iepuri. Efectele teratogene observate au fost în special anomalii ale scheletului, inclusiv gură de lup, brahidactilie, ectrodactilie și sindactilie. Tratamentul șobolanilor tineri timp de 30 de zile, începând de la vârsta de 21 de zile, a întârziat debutul pubertății. Nu pot fi excluse efecte asupra funcției de reproducere la om. Studiile efectuate asupra femelelor de șobolan gestante și a porcușorului de guinea cu <sup>3</sup>H-ketoconazol indică faptul că ketoconazolul traversează bariera placentară.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Amidon din porumb  
Lactoză monohidrat  
Povidonă  
Celuloză microcristalină  
Siliciu coloidal  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC/Al cu 10 comprimate

Mărimi de ambalaj cu 60 de comprimate (6 blistere a câte 10 comprimate).

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Franța

### **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/965/001

### **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: <ZZ luna AAAA>

### **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
<p>Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Registru observațional multinațional pentru colectarea de informații clinice despre pacienții cu sindromul Cushing expuși la ketoconazol (de preferință, prin utilizarea Registrului european existent privind sindromul Cushing (ERCUSYN), dacă este posibil), pentru evaluarea tiparelor de utilizare a medicamentului și pentru documentarea siguranței (de exemplu, hepatotoxicitate, prelungirea intervalului QT) și eficacității ketoconazolului</p>	<p>Depunere anuală</p>

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketoconazole HRA 200 mg comprimate  
ketoconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține ketoconazol 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/965/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ketoconazole HRA

**17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18 IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketoconazole HRA 200 mg comprimate  
ketoconazol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

HRA Pharma Rare Diseases

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Ketoconazole HRA 200 mg comprimate ketoconazol

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ketoconazole HRA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ketoconazole HRA
3. Cum să luați Ketoconazole HRA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ketoconazole HRA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Ketoconazole HRA și pentru ce se utilizează**

Ketoconazole HRA este un medicament care conține substanța activă ketoconazol cu activitate anticorticosteroidă. Acesta se utilizează pentru tratamentul sindromului Cushing endogen (atunci când organismul produce cortizol în exces) la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

Sindromul Cushing este cauzat de supraproducția unui hormon numit cortizol, care este produs de glandele suprarenale. Ketoconazole HRA poate bloca activitatea enzimelor responsabile pentru sinteza cortizolului și, în consecință, poate reduce supraproducția de cortizol din organism și ameliora simptomele sindromului Cushing.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ketoconazole HRA**

##### **Nu luați Ketoconazole HRA**

- dacă sunteți alergic la ketoconazol și/sau la orice medicament antifungic imidazolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă sunteți gravidă
- dacă alăptați
- dacă aveți antecedente de bătăi neregulate ale inimii
- dacă luați unul din următoarele medicamente:
  - anumite medicamente pentru scăderea colesterolului din sânge: simvastatină, atorvastatină, lovastatină
  - anumite medicamente pentru inimă: eplerononă, dronedaronă, disopiramidă, felodipină, nisoldipină, ranolazină
  - anumite medicamente utilizate pentru tratamentul paludismului: chinidină, halofantrină

- anumite medicamente utilizate pentru tulburări psihice grave și depresie severă: pimozidă, sertindol, lurasidonă, quetiapină
- anumite medicamente utilizate pentru alergii: mizolastină
- dabigatran – medicament utilizat pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge
- anumite medicamente care ajută la tratarea tulburărilor de somn și a anxietății: triazolam, alprazolam, midazolam (administrare pe cale orală)
- anumite medicamente utilizate pentru atacurile de migrenă: dihidroergotamină, ergometrină (ergonovină), ergotamină și metilergometrină (metilergonovină)
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea cancerului: irinotecan, everolimus
- sirolimus: utilizat pentru a preveni respingerea unui transplant de rinichi de către organism
- tolvaptan, utilizat pentru o boală specifică numită „sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic”
- vardenafil, la bărbații cu vârsta peste 75 de ani – medicament pentru tratarea disfuncției erectile la bărbați adulți
- anumite medicamente pentru HIV: saquinavir/ritonavir, saquinavir
- anumite medicamente pentru tratarea hepatitei C cu durată lungă (cronică) (o boală infecțioasă care afectează ficatul, cauzată de virusul hepatitei C): Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)
- metadonă: medicament pentru tratarea dependenței de droguri
- La pacienții cu afecțiuni renale:
  - colchicină: medicament pentru tratarea gutei
  - fesoterodină și solifenacin: medicamente pentru tratarea simptomelor unei vezici urinare hiperactive
  - telitromicină și claritromicină: medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor

Nu luați Ketoconazole HRA dacă vă aflați în oricare din situațiile de mai sus. Înainte să luați Ketoconazole HRA adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Ketoconazole HRA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### *Boală de ficat*

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de boli de ficat. Trebuie să știți că analizele enzimelor ficatului vor fi monitorizate regulat înainte de începerea tratamentului, o dată pe săptămână în prima lună după începerea tratamentului cu Ketoconazole HRA și apoi o dată pe lună timp de 6 luni, din cauza riscului de toxicitate hepatică gravă. Acestea vor fi verificate apoi din nou în cazul în care medicul dumneavoastră vă mărește doza zilnică de ketoconazol. **Trebuie să întrerupeți tratamentul și să vă contactați imediat medicul dacă nu vă simțiți bine sau prezentați simptome precum lipsa poftei de mâncare, greață, vărsături, oboseală, icter, dureri abdominale sau urină închisă la culoare.**

#### *Regim de dozare specific*

Dacă urmați o terapie de substituție cu glucocorticoizi în același timp cu tratamentul cu Ketoconazole HRA, medicul dumneavoastră trebuie să vă spună cum să vă adaptați doza terapiei de substituție cu glucocorticoizi dacă vă aflați în condiții de stres sau urmează să vi se facă o operație sau aveți o infecție. În plus, trebuie să primiți un card de urgență și să aveți la dispoziție un set de glucocorticoizi pentru situații de urgență.

#### *Funcția suprarenală*

Funcția dumneavoastră suprarenală va fi monitorizată la intervale regulate, deoarece aceasta este practica standard în ceea ce privește urmărirea terapiei pentru sindromul Cushing și deoarece în timpul tratamentului se poate produce insuficiență suprarenală. Trebuie să vă contactați imediat medicul dacă aveți simptome precum slăbiciune, oboseală, lipsa poftei de mâncare, greață, vărsături sau tensiune arterială scăzută.

### *Boală de inimă*

Ketoconazole HRA poate modifica bătăile inimii dumneavoastră – acest lucru poate fi grav.

**Contactați-vă imediat medicul dacă resimțiți palpitații sau bătăi de inimă neregulate în timpul tratamentului.**

### *Tulburări inflamatorii/autoimune coexistente*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți de o boală autoimună; veți fi supravegheat atent.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 12 ani din cauza lipsei de date la acești pacienți.

### **Ketoconazole HRA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. **Există medicamente care nu trebuie luate împreună cu Ketoconazole HRA (vezi pct. 2).** Cereți mai multe informații medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați Ketoconazole HRA împreună cu alte medicamente.

Medicamentele care pot interacționa cu Ketoconazole HRA includ:

- pasireotidă, alt medicament utilizat pentru a trata un subset de pacienți cu sindromul Cushing, deoarece poate duce la efecte secundare severe la pacienții cu afecțiuni ale inimii
- medicamente administrate pe cale orală care previn formarea cheagurilor de sânge: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol, warfarină și alte medicamente cumarinice
- medicamente anti-HIV, precum maraviroc, indinavir, nevirapină, ritonavir
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului, precum alcaloizi din vinca, busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezumib, paclitaxel, vincristină, vinblastină, cabozantinib, dabrafenib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor: rifabutină, telitromicină, rifampicină, isoniazidă, claritromicină, isavuconazol
- anumite antidiabetice: repaglinid, saxagliptin
- anumite medicamente utilizate pentru tulburări psihice: buspironă, aripiprazol, haloperidol, rebotexină, risperidonă
- anumite medicamente pentru inimă – verapamil, digoxin, nadolol, aliskiren
- anumite anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină
- anumiți glucocorticoizi – precum budesonidă, fluticazonă, dexametazonă, metilprednisolon, ciclesonidă
- anumite analgezice (narcotice) puternice – precum alfentanil, fentanil, buprenorfină (administrată prin injecție și sublingual), oxycodonă
- anumite medicamente utilizate pentru greață și vărsături: domperidonă, aprepitant
- naloxegol (medicament utilizat pentru tratarea constipației cauzată în special de analgezice puternice)
- solifenacină, fesoterodină, la pacienți cu insuficiență renală
- altele: sildenafil, tolterodină, mitotan, praziquantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (administrat prin injecție), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinalcacet, tacrolimus, ebastină, ciclosporină, colchicină

Nu trebuie să luați antiacide (de exemplu, hidroxid de aluminiu) sau alte medicamente pentru indigestie acidă timp de cel puțin 2 ore după administrarea Ketoconazole HRA (vezi pct. Atenționări și precauții).

### **Ketoconazole HRA și alcoolul**

Pacienții nu trebuie să consume alcool în timpul tratamentului cu ketoconazol.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu luați acest medicament în timpul sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu alăptați dacă luați Ketoconazole HRA.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

S-a raportat amețea sau somnolență în timpul tratamentului cu Ketoconazole HRA. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați aceste simptome.

### **Ketoconazole HRA conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că prezentați intoleranță la anumite zaharuri, contactați-vă medicul înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Ketoconazole HRA**

Inițierea și urmărirea tratamentului trebuie supravegheate de specialiști în endocrinologie.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte de începerea tratamentului și la intervale regulate în timpul tratamentului pentru a depista eventuale anomalii și, de asemenea, pentru a măsura nivelurile de cortizol. Doza va fi adaptată la starea dumneavoastră, cu scopul de a restabili nivelurile normale de cortizol.

Doza inițială recomandată este, de obicei, de 600 mg pe zi, administrată pe cale orală (3 comprimate pe zi la 3 ore diferite). Poate fi necesară o doză zilnică de 400 mg pe zi (2 comprimate) până la 1200 mg pe zi (6 comprimate) administrată pe cale orală în 2-3 prize pentru restabilirea nivelurilor normale de cortizol.

### **Dacă luați mai mult Ketoconazole HRA decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult decât doza prescrisă de Ketoconazole HRA, trebuie să vă contactați imediat medicul.

### **Dacă uitați să luați Ketoconazole HRA**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Apoi continuați programul de administrare obișnuit, așa cum v-a fost prescris. Nu modificați singur doza prescrisă.

### **Dacă încetați să luați Ketoconazole HRA**

Dacă întrerupeți tratamentul cu Ketoconazole HRA, nivelul dumneavoastră de cortizol poate crește din nou, iar simptomele pot reveni. Prin urmare, nu încetați să luați Ketoconazole HRA decât la indicațiile medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Rareori pot apărea probleme cu ficatul (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).

Întrerupeți administrarea Ketoconazole HRA și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare din următoarele simptome:

- dureri de cap severe de lungă durată sau vedere încețoșată
- lipsă severă a poftei de mâncare (anorexie)

- pierdere în greutate
- greață sau vărsături
- oboseală sau febră neobișnuită
- dureri de stomac
- slăbiciune musculară
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- urină neobișnuit de închisă la culoare sau scaune neobișnuit de deschise la culoare

Insuficiența suprarenală este frecventă și poate fi o reacție adversă gravă. Ketoconazole HRA poate scădea temporar cantitatea de hormoni produsă de glanda suprarenală (cortizol) sub limitele normale, dar medicul dumneavoastră va corecta acest lucru cu ajutorul unor medicamente hormonale adecvate sau prin ajustarea dozei de Ketoconazole HRA. Trebuie să vă contactați imediat medicul dacă prezentați simptome precum slăbiciune, oboseală, lipsa poftei de mâncare, greață, vărsături, tensiune arterială scăzută.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Niveluri crescute al enzimelor ficatului în sângele dumneavoastră

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Greață
- Dureri abdominale
- Vărsături
- Diaree
- Reacții pe piele (prurit, erupții cutanate tranzitorii)

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Reacții alergice care pot fi grave în cazuri rare
- Modificarea markerilor de laborator
- Număr redus de trombocite
- Dureri de cap
- Amețeală
- Somnolență
- Reacții pe piele (urticarie)
- Căderea părului
- Oboseală

**Reacții adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane):

- Pirexie (febră)

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Insomnie
- Nervozitate
- Intoleranță la alcool
- Lipsa sau creșterea poftei de mâncare
- Durere de cap
- Senzație de furnicături sau înțepături
- Aversiune față de lumină
- Sângerare din nas
- Dispepsie (probleme de digestie)
- Flatulență
- Modificarea culorii limbii
- Uscăciune a gurii
- Denaturarea simțului gustativ
- Îmroșirea pielii, piele uscată, mâncărimi
- Fotosensibilitate (intensificare a reacției la lumina soarelui: roșeață, mâncărime, erupții cutanate)
- Mialgie (dureri musculare)
- Artralgie (dureri articulare)
- Tulburări menstruale
- Azoospermie (lipsa spermatozoizilor)
- Disfuncție erectilă
- Ginecomastie (mărirea țesutului mamar la bărbați)
- Edem periferic (umflarea extremităților)
- Indispoziție generală
- Bufeuri de căldură
- Scădere trecătoare a nivelului de testosteron, un hormon masculin

(androgen) produs de organism, produs în

special în testicule

### **Reportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Ketoconazole HRA**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Ketoconazole HRA**

- Substanța activă este ketoconazol. Fiecare comprimat conține 200 miligrame de ketocolazol.
- Celelalte componente sunt amidon din porumb, lactoză monohidrat (vezi pct. 2), povidonă, celuloză microcristalină, siliciu coloidal, stearat de magneziu.

#### **Cum arată Ketoconazole HRA și conținutul ambalajului**

Ketoconazole HRA este disponibil într-un ambalaj conținând 60 de comprimate.

Comprimatul este de culoare alb murdar spre crem deschis, 10 mm diametru, biconvex.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Franța

Tel : + 33 1 40 33 93 14

#### **Fabricantul**

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

Franța

sau

**Polfarmex S.A.**

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Polonia

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.