

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ketoconazole Esteve 200 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg ketokonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 19 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela až zľahka krémová, okrúhla, priemer 10 mm, bikonvexná.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ketoconazole Esteve je indikovaný na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu u dospelých a dospievajúcich starších než 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu by mal zahajovať a kontrolovať lekár so skúsenosťami v endokrinológii alebo internej medicíne, ktorý má k dispozícii potrebné vybavenie na sledovanie biochemických odpovedí. Dávkovanie je totiž nutné upravovať, aby spĺňalo terapeutické potreby pacienta a liečba viedla k normalizácii hladín kortizolu.

Dávkovanie

Začatie

Odporúčaná úvodná dávka u dospelých a dospievajúcich je 400-600 mg/deň užívaných perorálne v dvoch alebo troch dávkach. Túto dávku je možné rýchlo navýšiť na až 800-1 200 mg/deň v dvoch alebo troch dávkach.

Na začiatku liečby je nutné raz za niekoľko dní/týždňov skontrolovať hladinu voľného kortizolu v moči za 24 hodín.

Úprava dávkovania

Dennú dávku ketokonazolu je potrebné pravidelne upravovať podľa individuálnych potrieb pacienta v snahe normalizovať hladinu voľného kortizolu v moči a/alebo plazmatickú hladinu kortizolu.

- Ak sú hladiny voľného kortizolu v moči a/alebo plazmatické hladiny kortizolu nad normálnym rozmedzím, je potrebné zvážiť navýšenie dávky o 200 mg/denne každých 7 až 28 dní, ak pacient dávku toleruje;
- Na obnovu normálnych hladín kortizolu môže byť nutná udržiavacia dávka v rozmedzí 400 mg/deň až po maximálnu dávku 1 200 mg/deň užívaná perorálne v 2 až 3 dávkach. Vo väčšine publikácií sa udržiavacia dávka pohybovala v rozmedzí 600 až 800 mg/deň;
- Po dosiahnutí účinnej dávky ketokonazolu je nutné sledovať voľný kortizol v moči a/alebo plazmatické hladiny kortizolu. Testy je potrebné opakovať každých 3 až 6 mesiacov (pozri časť 4.4);
- U adrenálnej insuficiencie je potrebné v závislosti od závažnosti príhody znížiť dávku ketokonazolu aspoň o 200 mg/deň či liečbu dočasne prerušiť a/alebo pridať až do ústupu príhody kortikoidnú liečbu. Ketokonazol je potom možné zaviesť v nižšej dávke (pozri časť 4.4);
- Ak by došlo k zmene terapeutickému stratégie (napr. chirurgickému výkonu), liečbu ketokonazolom je možné zastaviť okamžite, nie je nutné dávku postupne znižovať.

Sledovanie funkcie pečene

Pred začatím liečby je nutné:

- zmerať hladinu pečenečných enzýmov (AST, ALT, GGT a alkalické fosfatázy) a bilirubínu
- informovať pacientov o možnej hepatotoxicite vrátane nutnosti okamžitého zastavenia liečby a kontaktovania lekára, ak by sa začali cítiť zle alebo ak by sa objavili príznaky ako nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie, únava, žltacka, bolesti brucha alebo tmavý moč. Ak sa rozvinú tieto príznaky, liečbu je nutné ihneď zastaviť a vykonať testy pečenečných funkcií.

Vzhľadom na známu hepatotoxicitu ketokonazolu liečbu nezahajujte u pacientov s hladinou pečenečných enzýmov 2x vyššou než horný limit normálu (pozri časť 4.3).

V priebehu liečby:

- je nutné zaistiť starostlivé klinické sledovanie
- je nutné pravidelne merať hladinu pečenečných enzýmov (AST, ALT, GGT a alkalické fosfatázy) a bilirubínu:
 - o týždenne po dobu jedného mesiaca od začatia liečby
 - o potom mesačne po dobu 6 mesiacov
 - o týždenne po dobu jedného mesiaca pri navýšení dávky.

Ak dôjde k zvýšeniu hladiny pečenečných enzýmov na menej než 3-násobok horného limitu normálu, je nutné zaistiť častejšie testy pečenečných funkcií a znížiť dennú dávku aspoň o 200 mg.

Ak dôjde k zvýšeniu hladiny pečenečných enzýmov na 3-násobok horného limitu normálu alebo viac, ketokonazol je nutné ihneď vysadiť a opäť už nezavádzať. Hrozí rozvoj závažnej hepatotoxicity. Ak sa rozvinú klinické príznaky hepatitídy, ketokonazol je nutné vysadiť ihneď.

U dlhodobej liečby (viac než 6 mesiacov):

Aj keď sa príznaky hepatotoxicity obvykle objavujú na začiatku liečby a v priebehu prvých šiestich mesiacov, je nutné zaistiť sledovanie pečenečných enzýmov v súlade s lekáskymi kritériami. V rámci bezpečnostných opatrení je pri zvýšení dávky po prvých šiestich mesiacoch liečby nutné testy pečenečných enzýmov opakovať týždenne po dobu jedného mesiaca.

Režimy dávkovania v udržiavacej liečbe

Nasledujúcu udržiavajúcu liečbu je možné podávať dvomi spôsobmi:

- Režim so samostatným blokovaním: v udržiavacej dávke ketokonazolu je možné pokračovať spôsobom popísaným vyššie;
- Režim s blokovaním a náhradou: udržiavaciu dávku ketokonazolu je potrebné naďalej zvyšovať o 200 mg a pridať konkomitantnú kortikoidnú liečbu (pozri časť 4.4).

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Údaje o používaní ketokonazolu u pacientov starších než 65 rokov sú obmedzené. Neexistujú však žiadne údaje, ktoré by svedčili o nutnosti špecifickej úpravy dávky u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Aj keď sú údaje obmedzené, farmakokinetika ketokonazolu nie je u pacientov s renálnym zlyhaním významne odlišná od zdravých subjektov. U tejto populácie sa neodporúčajú žiadne špecifické úpravy dávky.

Porucha funkcie pečene

Ketokonazol je u pacientov s akútnou alebo chronickou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3). Liečba sa nesmie zahajovať u pacientov s hladinami pečeňových enzýmov 2-krát vyššími ako horný limit normálu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ketoconazole Esteve u detí vo veku menej než 12 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na akékoľvek imidazolové antimykotiká
- Akútne alebo chronické ochorenie pečene a/alebo pečeňové enzýmy v hladinách vyžadujúcich sledovanie, nie však ešte liečbu, vo výške 2-násobku horného limitu normálu (pozri časti 4.2 a 4.4)
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6)
- Dojčenie (pozri časť 4.6)
- Vrodené alebo zdokumentované získané predĺženie QTc
- Konkomitantná liečba ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov, ktoré môžu spôsobovať interakciu a viesť k potenciálne život ohrozujúcim nežiaducim účinkom (pozri časť 4.5):
 - inhibítory HMG-CoA reduktázy metabolizované systémom CYP3A4 (napr. simvastatín, atorvastatín a lovastatín) kvôli zvýšenému riziku toxicity pre kostrové svaly vrátane rabdomyolýzy,
 - eplerenón kvôli zvýšenému riziku rozvoja hyperkaliémie a hypotenzie,
 - látky, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie a sú schopné predlžovať interval QT: metadón, disopyramid, chinidín, dronedaron, pimozid, sertindol, sachinavir (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denne), ranolizín, mizolastín, halofantrín,
 - dabigatran kvôli zvýšenému riziku krvácania,
 - triazolam, perorálny midazolam a alprazolam kvôli potenciálne predĺženému alebo zosilnenému sedatívnemu účinku alebo útlmu dýchania,
 - ergotamínové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín (ergonovín), ergotamín a metylergometrín (metylergonovín)) kvôli zvýšenému riziku otravy ergotamínom a iných závažných vazospastických nežiaducich reakcií,
 - lurasidon,
 - kvetiapín kvôli zvýšenému riziku toxicity,

- telitromycín a klaritromycín u pacientov so závažným renálnym zlyhaním kvôli zvýšenému riziku hepatotoxicity a predlžovaniu intervalu QT,
- felodipín, nisoldipín kvôli zvýšenému riziku edému a kongestívneho zlyhania srdca,
- kolchicín u pacientov s renálnym zlyhaním v dôsledku zvýšeného rizika výskytu závažných nežiaducich reakcií,
- irinotekan kvôli zmenám v metabolizme tohto lieku,
- everolimus, sirolimus (takisto známy ako rapamycín) kvôli zvýšeniu plazmatickej koncentrácie týchto liekov,
- vardenafil u mužov starších než 75 rokov kvôli zvýšenému riziku rozvoja nežiaducich reakcií,
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) v dôsledku zvýšeného rizika nežiaducich reakcií,
- fesoterodín a solifenacín u pacientov s renálnym zlyhaním,
- tolvaptan používaný pri špecifickom ochorení nazývanom „syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu“.

Vyššie uvedený zoznam neobsahuje všetky látky, ktoré môžu interagovať s ketokonazolom a viesť k potenciálne život ohrozujúcim reakciám.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovanie pečenevých funkcií

Pečeňové enzýmy je potrebné sledovať u všetkých pacientov liečených ketokonazolom. Vzhľadom na riziko závažnej pečenevej toxicity sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov (pozri časť 4.2).

Sledovanie funkcií nadobličiek

Funkcie nadobličiek je nutné pravidelne kontrolovať, keďže sa v priebehu liečby môže rozvinúť adrenálna insuficiencia za podmienok relatívnej kortizolovej deficiencie v dôsledku zvýšených požiadaviek na glukokortikoidy (napr. pri strese, chirurgickom výkone alebo infekcii) a/alebo u predávkovania ketokonazolom (u pacientov liečených v režime so samostatným blokovaním) alebo ak nie je zaistená dostatočná náhradná glukokortikoidová liečba (u pacientov liečených v režime s blokovaním a náhradou). Je potrebné sledovať sérovú alebo plazmatickú hladinu kortizolu a/alebo kortizol v slinách a/alebo voľný močový kortizol. Testy je nutné vykonať do jedného týždňa od začatia liečby ketokonazolom a potom ich pravidelne opakovať. Po normalizácii hladiny voľného kortizolu v moči/sére/plazme alebo dosiahnutí hodnoty blížiacej sa cieľovej výške a stanovení účinnej dávky ketokonazolu je hladiny nutné sledovať každých 3 až 6 mesiacov (informácie k úprave dávky v prípade rozvoja adrenálnej insuficiencie nájdete v časti 4.2).

Všetkých pacientov je potrebné sledovať a informovať o známkach a príznakoch spojených s hypokortikalizmom (napr. slabosť, únava, nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie, strata hmotnosti, hypotenzia, hyponatrémia, hyperkalémia a/alebo hypoglykémia).

Ak svedčia klinické príznaky pre adrenálnu insuficienciu, je potrebné zmerať hladinu kortizolu, dočasne vysadiť alebo znížiť dávku ketokonazolu a v prípade potreby začať kortikoidnú substitúciu. Ketokonazol je potom možné obnoviť v nižšej dávke (pozri časť 4.2).

Režim s blokovaním a náhradou

Pacientov liečených v režime s blokovaním a náhradou je nutné naučiť upravovať dávku glukokortikoidovej náhradnej liečby v stresových podmienkach (pozri časť 4.2). Okrem toho by mali dostať núdzovú kartičku a núdzovú glukokortikoidovú súpravu.

Sledovanie intervalu QTc

Odporúčame sledovať vplyv na interval QTc. Vykonajte EKG:

- Pred začatím liečby ketokonazolom
- Do jedného týždňa od začatia liečby
- Keď si to klinický nález vyžiada.

Pri kombinovanej liečbe s liekom, ktorý predlžuje interval QTc (pozri časť 4.5), odporúčame sledovať EKG.

Antikoncepcia

Ženám je nutné poskytnúť komplexné informácie o možnostiach prevencie tehotenstva. Plodné ženy musia používať minimálne jednu účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Znížená žalúdočná kyslosť

Pri zníženej žalúdočnej kyslosti dochádza k narušeniu absorpcie. Lieky neutralizujúce kyseliny (napr. hydroxid hlinitý) nepodávajú minimálne 2 hodiny po užití ketokonazolu. U pacientov s achlorhydriou, ako napr. u určitých pacientov s AIDS a pacientov liečených supresormi sekrécie kyselín (napr. H₂-antagonisty, inhibítory protónovej pumpy), sa odporúča ketokonazol podávať s kyslým nápojom, napr. kolou alebo pomarančovým džúsom.

Po prípadnom pridaní alebo vysadení supresorov sekrécie kyselín zo zoznamu konkomitantných liekov je nutné upraviť dávku ketokonazolu podľa hladín kortizolu.

Potenciálne interakcie s liekmi

Ketokonazol má vysoký potenciál na vytváranie klinicky dôležitých liekových interakcií.

Ketokonazol je metabolizovaný hlavne systémom CYP3A4. Kombinované podávanie s účinnými induktormi enzymatického systému CYP3A4 môže viesť k zníženiu biologickej dostupnosti ketokonazolu. Pri indikácii liečby ketokonazolom je nutné skontrolovať konkomitantne užívané lieky, keďže ketokonazol je silný inhibítor CYP3A4. Odporúčania ku kombinovanej liečbe so silnými inhibítormi CYP3A4 nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku súbežne užívaných liekov.

Ketokonazol je účinný inhibítor systému CYP3A4: inhibícia systému CYP3A4 ketokonazolom môže zvýšiť expozíciu pacienta mnohým liekom, ktoré sa metabolizujú týmto enzymatickým systémom (pozri časť 4.5).

Ketokonazol je takisto účinný inhibítor systému P-gp: inhibícia systému P-gp ketokonazolom môže zvýšiť expozíciu pacienta liekom, ktoré sú substrátmi P-gp (pozri časť 4.5).

Lieky predlžujúce interval QT metabolizované systémom CYP3A4 a/alebo predstavujúce substráty P-gp môžu byť v kombinácii s ketokonazolom kontraindikované alebo neodporúčané podľa pozorovaného účinku alebo očakávaného účinku (napr. vedúci k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie, AUC, C_{max} liekov) a známych terapeutických rozmedzí liekov. Niektoré kombinácie môžu viesť k zvýšenému riziku rozvoja komorových tachyarytmií vrátane torsade de pointes, potenciálne smrteľnej arytmie (pozri Tabuľku 1 Interakcie a odporúčania ku kombinovanej liečbe, časť 4.5).

Použitie s hepatotoxickými liekmi

Kombinované podávanie ketokonazolu a iných liekov s potenciálne hepatotoxickým účinkom (napr. paracetamol) sa neodporúča, keďže kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku poškodenia pečene.

Použitie s pasireotidom

Kombinované používanie ketokonazolu a pasireotidu sa neodporúča, keďže môže táto kombinácia u pacientov s anamnézou porúch srdcového rytmu viesť k predĺženiu intervalu QT (pozri časť 4.5).

Pridružené zápalové/autoimunitné ochorenia

Po remisii Cushingovho syndrómu vrátane liečby ketokonazolom bola popísaná exacerbácia alebo rozvoj zápalových/autoimunitných ochorení. Pacienti s Cushingovým syndrómom a pridruženým zápalovým/autoimunitným ochorením by mali byť sledovaní po normalizácii hladín kortizolu dosiahnutých pomocou ketokonazolu.

Alkohol

Pacientom je nutné v priebehu liečby zakázať konzumáciu alkoholu (pozri časť 4.5).

Varovanie týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Konkomitantná liečba liekmi, ktoré sú kontraindikované počas liečby ketokonazolom a vedú k potenciálne život ohrozujúcim nežiaducim reakciám:

- inhibítory HMG-CoA reduktázy metabolizované systémom CYP3A4 (napr. simvastatín, atorvastatín a lovastatín) kvôli zvýšenému riziku toxicity pre kostrové svaly vrátane rabdomyolýzy,
- eplerenón kvôli zvýšenému riziku rozvoja hyperkaliémie a hypotenzie,
- látky, ktoré môžu mať zvýšené plazmatické koncentrácie a sú schopné predlžovať interval QT: metadón, disopyramid, chinidín, dronedaron, pimoizid, sertindol, sachinavir (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denne), ranolizín, mizolastín, halofantrín,
- dabigatran kvôli zvýšenému riziku krvácania,
- triazolam, perorálny midazolam a alprazolam kvôli potenciálne predĺženému alebo zosilnenému sedatívnomu účinku a útlmu dýchania,
- ergotamínové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín (ergonovín), ergotamín a metylergometrín (metylergonovín)) kvôli zvýšenému riziku otravy ergotamínom a iných závažných vazospastických nežiaducich reakcií,
- lurasidon,
- kvetiapín kvôli zvýšenému riziku toxicity,
- telitromycín a klaritromycín u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek kvôli zvýšenému riziku hepatotoxicity a predlžovaniu intervalu QT,
- felodipín, nisoldipín kvôli zvýšenému riziku edému a kongestívneho zlyhania srdca,
- kolchicín u pacientov s poruchou funkcie obličiek v dôsledku zvýšeného rizika výskytu závažných nežiaducich reakcií,
- irinotekan kvôli zmenám v metabolizme tohto lieku,
- everolimus, sirolimus (takisto známy ako rapamycín) kvôli zvýšeniu plazmatickej koncentrácie týchto liekov,
- vardenafil u mužov starších než 75 rokov kvôli zvýšenému riziku rozvoja nežiaducich reakcií,
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) v dôsledku zvýšeného rizika nežiaducich reakcií,
- fesoterodín a solifenacín u pacientov s poruchou funkcie obličiek,
- tolvaptan používaný pri špecifickom ochorení nazývanom „syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu“.

Vyššie uvedený zoznam neobsahuje všetky látky, ktoré môžu interagovať s ketokonazolom a viesť k potenciálne život ohrozujúcim reakciám.

Lieky ovplyvňujúce vstrebávanie ketokonazolu

Lieky ovplyvňujúce žalúdočnú kyslosť narušujú absorpciu ketokonazolu (pozri časť 4.4).

Vplyv iných liekov na metabolizmus lieku Ketoconazole Esteve

Ketokonazol je metabolizovaný hlavne systémom CYP3A4.

Liečivá indukujúce aktivitu enzýmu, ako napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, isoniazid, nevirapín, mitotan a fenytoín, môžu významne znížiť biologickú dostupnosť ketokonazolu. Použitie ketokonazolu s účinnými induktormi tohto enzymatického systému sa neodporúča.

Účinné inhibítory systému CYP3A4 (napr. antivirotiká ako ritonavir, darunavir v kombinácii s ritonavírom a fosamprenavir v kombinácii s ritonavírom) môžu zvyšovať biologickú dostupnosť ketokonazolu. Tieto liečivá používajte v kombinácii s ketokonazolom len opatrne. Pacientov je nutné starostlivo sledovať, či sa u nich nerozvíjajú známky adrenálnej insuficiencie. Dávku ketokonazolu je nutné príslušným spôsobom upraviť.

Vplyv ketokonazolu na metabolizmus iných liekov

- Ketokonazol je účinný inhibítor systému CYP3A4 a môže inhibovať metabolizmus liečiv metabolizovaných týmto enzýmom. Dôsledkom môže byť zvýšenie a/alebo predĺženie ich účinku vrátane nežiaducich reakcií.
- Údaje *in vitro* naznačujú, že ketokonazol predstavuje inhibítor CYP1A2 a významne neinhibuje cytochrómy CYP2A6 a 2E1. V klinicky relevantných koncentráciách nie je možné vylúčiť inhibíciu CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 a 2D6 spôsobenú ketokonazolom.
- Ketokonazol môže inhibovať transport liečiv systémom P-gp, čo môže viesť k zvýšenej plazmatickej koncentrácii týchto liečiv.
- Ketokonazol inhibuje v štúdiách *in vitro* BCRP (Breast Cancer Resistance Protein; proteín rezistencie proti rakovine prsníka). Podľa údajov o inhibícii nemožno vylúčiť riziko interakcie so substrátmi BCRP na systémovej úrovni s veľmi vysokými dávkami ketokonazolu. Ketokonazol však môže byť v klinicky relevantných koncentráciách inhibítorom BCRP na intestinálnej úrovni. Vzhľadom na rýchlu absorpciu ketokonazolu je nutné substráty BCRP užívať minimálne 2 hodiny po užití ketokonazolu.

Tabuľka 1 Interakcie a odporúčania ku kombinovanej liečbe.

Interakcie medzi ketokonazolom a inými liekmi nájdete v nasledujúcej tabuľke (zvýšenie je označené šípkou „↑“, zníženie šípkou „↓“ a bez zmeny šípkou „↔“). Nižšie uvádzané stupne interakcie nie sú absolútnymi hodnotami. Môžu závisieť na podanej dávke ketokonazolu, tzn. mnohé výsledky sú hlásené po 200 mg dávke ketokonazolu. U vyšších dávok a/alebo kratšieho intervalu dávkovania je možné očakávať silnejšiu interakciu. Nasledujúci zoznam neobsahuje všetky interakcie medzi ketokonazolom a inými liečivami.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Očakávaný účinok na hladiny liečiva	Odporúčania ku kombinovanej liečbe
<i>Analgetický opioid</i>		
Metadón	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie metadónu	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku závažných kardiovaskulárnych udalostí vrátane predĺženia intervalu QT a rozvoja torsade de pointes či respiračného útlmu alebo útlmu funkcie CNS (pozri časť 4.3).
Buprenorfín IV a sublinguálne	Buprenorfín: AUC: ↑ 1,5-násobne C _{max} : ↑ 1,7-násobne	Starostlivé sledovanie. Dávku buprenorfinu je nutné upraviť.
Alfentanil, fentanyl	Potenciálne ↑ plazmatických koncentrácií alfentanilu a fentanylu	Odporúča sa starostlivé sledovanie nežiaducich účinkov (respiračný útlm, sedácia). Dávku alfentanilu a fentanylu môže byť nutné znížiť.
Oxykodón	Boli pozorované ↑ plazmatickej koncentrácie oxykodónu	Starostlivé sledovanie. Dávku oxykodónu môže byť potrebné upraviť.
<i>Antiarytmiká</i>		
Disopyramid Chinidín	Potenciálne ↑ plazmatických koncentrácií disopyramidu a chinidínu	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku závažných kardiovaskulárnych

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Očakávaný účinok na hladiny liečiva	Odporúčania ku kombinovanej liečbe
Dronedaron	Opakované dávky 200 mg ketokonazolu denne viedli k 17-násobnému nárastu expozície dronedaronu	udalostí vrátane predĺženia intervalu QT (pozri časť 4.3).
Digoxín	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie digoxínu	Odporúčame starostlivé sledovanie hladín digoxínu.
Antikoagulačné a antiagregačné lieky		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6-násobne C _{max} : ↑ 2,5-násobne	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6-násobne C _{max} : ↑ 1,7-násobne	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku krvácania.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2-násobne C _{max} : ↑ 1,6-násobne	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku krvácania.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2-násobne Celková farmakologická aktivita cilostazolu sa pri kombinovanej liečbe s ketokonazolom zvýši o 35 %.	Starostlivé sledovanie Pri kombinovanej liečbe s ketokonazolom sa odporúča dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denne.
Warfarín a iné kumarínu podobné liečivá	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie warfarínu	Starostlivé sledovanie Odporúča sa sledovať INR (medzinárodný normalizovaný pomer).
Edoxaban	AUC: ↑ 1,8-násobne C _{max} : ↑ 1,8-násobne	Dávka edoxabanu sa musí pri kombinovanej liečbe znížiť, pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku edoxabanu.
Antikonvulzíva		
Karbamazepín Fenytoín	Potenciálne ↑ plazmatických koncentrácií karbamazepínu a fenytoínu Očakáva sa potenciálne ↓ plazmatických koncentrácií ketokonazolu. (indukcia systému CYP3A)	Neodporúča sa. (Pozri takisto časť „Vplyv iných liekov na metabolizmus lieku Ketoconazole Esteve“.)
Antidiabetiká		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2-násobne C _{max} : ↑ 1,2-násobne	Starostlivé sledovanie. Môže byť potrebné upraviť dávku repaglinidu.
Saxagliptín	Saxagliptín: AUC: ↑ 2,5-násobne C _{max} : ↑ 1,6-násobne Spojené so znížením príslušných hodnôt u aktívneho metabolitu.	Starostlivé sledovanie. Môže byť potrebné upraviť dávku saxagliptínu.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7-krát	Starostlivé sledovanie. Môže byť potrebné upraviť dávku tolbutamidu.
Antiinfekčné lieky		
Rifabutín Rifampicín Isoniazid	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie rifabutínu. Očakáva sa potenciálne ↓ plazmatických	Neodporúča sa. (Pozri takisto časť „Vplyv iných liekov na metabolizmus lieku Ketoconazole

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Očakávaný účinok na hladiny liečiva	Odporúčania ku kombinovanej liečbe
	koncentrácií ketokonazolu. (indukcia systému CYP3A4)	Esteve“.)
Telitromycín Klaritromycín	Telitromycín: AUC: ↑ 2-násobne C _{max} : ↑ 1,5-násobne Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie klaritromycínu	Neodporúča sa. Kontraindikované u pacientov so závažným narušením renálnych funkcií kvôli riziku predĺženia intervalu QT a závažných hepatálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.3).
Isavukonazol	AUC: ↑ 5-násobne C _{max} : ↑ 1,1-násobne	Neodporúča sa z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich reakcií isavukonazolu, pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku isavukonazolu.
Praziquantel	Boli pozorované ↑ plazmatickej koncentrácie praziquantelu	Starostlivé sledovanie. Dávkou praziquantelu môže byť nutné upraviť.
Antimigrenotiká		
Ergotamínové alkaloidy, ako napr. dihydroergotamín, ergometrín (ergonovín), ergotamín, metylergometrín (metylergonovín)	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie ergotamínových alkaloidov	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku ergotizmu a iných závažných vazospastických nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9-násobne C _{max} : ↑ 2,7-násobne	Neodporúča sa.
Antineoplastiká		
Irinotekan	Irinotekan: AUC: ↑ 2,1-násobne	Kontraindikované kvôli zmenám v metabolizme tohto lieku (pozri časť 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5-násobne C _{max} : ↑ 1,5-násobne Lapatinib: AUC: ↑ 3,6-násobne Nilotinib: AUC: ↑ 3,0-násobne Erlotinib: AUC: ↑ 1,9-násobne C _{max} : ↑ 1,7-násobne Dasatinib Bolo pozorované ↑ plazmatických koncentrácií dasatinibu Dabrafenib AUC: ↑ 1,7-násobne C _{max} : ↑ 1,3-násobne Cabozantinib AUC: ↑ 1,4-násobne C _{max} : ↔	Neodporúča sa kvôli riziku zvýšenej expozície týmito liečivami a predĺženiu intervalu QT.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24-násobne C _{max} : ↑ 29-násobne	Neodporúča sa, keďže môže zvýšiť toxicitu spojenú s ibrutinibom.
Crizotinib	Crizotinib	Neodporúča sa v dôsledku rizika

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Očakávaný účinok na hladiny liečiva	Odporúčania ku kombinovanej liečbe
	AUC: ↑ 3,2-násobne C _{max} : ↑ 1,4-násobne	predĺženia intervalu QT a vážnych hepatických nežiadúcich reakcií. Monitorovanie predĺženia QT, ak sa užíva konkomitantne.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Kabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4-násobne Imatinib: AUC: ↑ 1,4-násobne C _{max} : ↑ 1,3-násobne Bolo pozorované ↑ plazmatických koncentrácií docetaxelu Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie busulfanu Kabazitaxel AUC: ↑ 1,3-násobne	Starostlivé sledovanie. Môže byť potrebné upraviť dávku všetkých liečiv.
Paklitaxel	Paklitaxel: U koncentráte paklitaxelu neboli preukázané žiadne zmeny v plazmatickej koncentrácii. Neprebehli žiadne štúdie zamerané na nanočastice viazané na albumín.	Starostlivé sledovanie. Dávku paklitaxelu môže byť nutné upraviť.
Vinkristín, vinblastín (vinka-alkaloidy)	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie vinka-alkaloidov.	Starostlivé sledovanie, keďže môže viesť k skoršiemu rozvoju a/alebo ťažšej závažnosti nežiaducich účinkov.
Antipsychotiká, anxiolytiká a hypnotiká		
Triazolam Alprazolam Midazolam perorálne	AUC: bolo pozorované ↑ C _{max} : bolo pozorované ↑	Kontraindikované kvôli riziku potenciálne predĺženej alebo zosilnenej sedácie a respiračného útľmu (pozri časť 4.3).
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9-násobne C _{max} : ↑ 6-násobne	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku rozvoja nežiaducich reakcií (pozri časť 4.3).
Pimozid	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie pimozidu.	Kontraindikované kvôli riziku závažných kardiovaskulárnych udalostí vrátane predĺženia intervalu QT (pozri časť 4.3).
Sertindol	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie sertindolu.	Kontraindikované kvôli riziku predĺženia QT (pozri časť 4.3).
Kvetiapín	Kvetiapín: AUC: ↑ 6,2-násobne C _{max} : ↑ 3,4-násobne	Kontraindikované, keďže môže zvyšovať toxicitu spojenú s kvetiapiénom (pozri časť 4.3).
Haloperidol	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie haloperidolu.	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku predĺženia intervalu QT a rozvoja extrapyramidových príznakov. Dávku haloperidolu môže byť nutné znížiť.
Reboxetín	Reboxetín: AUC: ↑ 1,5-násobok oboch enantiomérov	Neodporúča sa kvôli úzkemu terapeutickému rozmedziu reboxetínu.
Midazolam IV	Midazolam: AUC: ↑ 1,6-násobne	Starostlivé sledovanie. Dávku midazolamu IV môže byť nutné upraviť.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Očakávaný účinok na hladiny liečiva	Odporúčania ku kombinovanej liečbe
Buspiron	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie bupironu.	Starostlivé sledovanie. Dávku bupironu môže byť nutné upraviť.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6-násobne C _{max} : ↑ 1,4-násobne	Starostlivé sledovanie. Dávku aripiprazolu je vhodné znížiť na približne polovicu predpísanej dávky.
Risperidon	Potenciálne ↑ AUC risperidonu:	Starostlivé sledovanie. Môže byť potrebné upraviť dávku risperidonu.
Antivírusové lieky		
Sachinavir (sachinavir/ritonavir 1 000/100 mg 2x denne)	Sachinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonazol AUC: ↑ 2,7-násobne C _{max} : ↑ 1,5-násobne (inhibícia systému CYP3A4 ritonavirom)	Kontraindikované kvôli riziku predĺženia QT (pozri časť 4.3).
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2-násobne C _{max} : ↑ 1,7-násobne Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3-násobne C _{max} : ↔ Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1-násobne C _{max} : ↑ 1,1-násobne t _{1/2} : ↑ 4-násobne	Kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika nežiaducich reakcií (pozri časť 4.3).
Nevirapín	Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28-násobne C _{max} : ↓ 0,56-násobne Nevirapín: plazmatické hladiny: ↑ 1,15 – 1,28-násobne v porovnaní s kontrolnými údajmi z minulosti (indukcia enzýmu CYP3A)	Neodporúča sa
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 5-násobne C _{max} : ↑ 3,4-násobne	Starostlivé sledovanie. Dávku maravirocu je nutné znížiť na 150 mg dvakrát denne.
Indinavir	Indinavir (600 mg 3x denne): AUC: 0,8-násobne C _{min} : ↑ 1,3-násobne (v porovnaní so samostatným indinavirom 800 mg 3x denne)	Starostlivé sledovanie. Zvážte zníženie dávky indinaviru na 600 mg každých 8 hodín.
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4x-násobne C _{max} : ↑ 1,6-násobne (inhibícia systému CYP3A)	Pri kombinovanej liečbe ketokonazolu s ritonavirom užívaným ako antiretrovirotikum alebo ako liek na podporu farmakokinetiky. (Pozri takisto časť „Vplyv iných liekov na metabolizmus lieku Ketoconazole Esteve“.)
Betablokátory		

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Očakávaný účinok na hladiny liečiva	Odporúčania ku kombinovanej liečbe
Nadolol	Boli pozorované ↑ plazmatickej koncentrácie nadololu	Starostlivé sledovanie. Môže byť potrebné upraviť dávku nadololu.
Blokátory vápnikového kanálu		
Felodipín Nisoldipín	AUC: bolo pozorované ↑ C _{max} : bolo pozorované ↑	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku rozvoja edému a kongestívneho zlyhania srdca (pozri časť 4.3).
Iné dihydropyridíny Verapamil	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie týchto liečiv	Starostlivé sledovanie. Môže byť potrebné upraviť dávku dihydropyridínov a verapamilu.
Kardiovaskulárne liečivá, rôzne		
Ranolazín	Ranolazín: AUC: ↑ 3,0 až 3,9-násobne	Kontraindikované kvôli riziku závažných kardiovaskulárnych udalostí vrátane predĺženia intervalu QT (pozri časť 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2-násobne C _{max} : ↑ 2-násobne	Neodporúča sa kvôli potenciálnej hepatotoxicite (pozri časť 4.3).
Aliskirén	Aliskirén: AUC: ↑ 1,8-násobne	Starostlivé sledovanie. Dávku aliskirénu môže byť nutné upraviť.
Diuretiká		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5-násobne	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku rozvoja hyperkaliémie a hypotenzie (pozri časť 4.3).
Gastrointestinálne lieky		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5-násobne	Starostlivé sledovanie. Dávku aprepitantu môže byť nutné upraviť.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0-násobne C _{max} : ↑ 3,0-násobne	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku predĺženia QT.
Naloxegol	Naloxegol AUC: ↑ 12,9-násobne C _{max} : ↑ 9,6-násobne	Neodporúča sa
Imunosupresíva		
Everolimus Sirolimus (rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3-násobne C _{max} : ↑ 4,1-násobne Sirolimus (rapamycin): AUC: ↑ 10,9-násobne C _{max} : ↑ 4,4-násobne	Kontraindikované kvôli výraznému zvýšeniu koncentrácií týchto liečiv (pozri časť 4.3).
Temsirolimus Takrolimus Cyklosporín Budezonid Ciklezonid	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Aktívny metabolit ciklesonidu: AUC: ↑ 3,5-násobne Zvyšok liečiv Bolo pozorované ↑ plazmatických koncentrácií u týchto liečiv	Neodporúča sa, kým to nie je skutočne nevyhnutné. Pacienta môže byť nutné starostlivo sledovať a upravovať mu dávku liečiv.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Očakávaný účinok na hladiny liečiva	Odporúčania ku kombinovanej liečbe
Dexametazón, flutikazón, metylprednizolón	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie týchto liečiv	Starostlivé sledovanie. Dávky týchto liečiv môže byť nutné upraviť.
Hypolipidemiká		
Lovastatín, simvastatín, atorvastatín*	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie týchto liečiv	Kontraindikované kvôli zvýšenému riziku rozvoja toxicity pre kostrové svaly vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.3).
Respiračné liečivá		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15-násobne C _{max} : ↑ 1,4-násobne	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku predĺženia QT.
Urologické liečivá		
Fesoterodín Tolterodín Solifenacín	Aktívny metabolit fesoterodínu: AUC: ↑ 2,3-násobne C _{max} : ↑ 2,0-násobne Solifenacín: AUC: ↑ 3,0-násobne Boli pozorované ↑ plazmatickej koncentrácie tolterodínu	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku predĺženia QT. Fesoterodín a solifenacín sú kontraindikované u pacientov s renálnym zlyhaním (pozri časť 4.3).
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4-násobne C _{max} : ↑ 1,2-násobne Vardenafil: AUC: ↑ 10-násobne C _{max} : ↑ 4-násobne Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie sildenafilu	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku rozvoja nežiaducich účinkov. Vardenafil je kontraindikovaný u mužov starších než 75 rokov (pozri časť 4.3).
Iné		
Tolvaptan	Boli pozorované ↑ plazmatickej koncentrácie tolvaptanu	Kontraindikované kvôli zvýšeniu plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.3).
Mizolastín Halofantrín	Potenciálne ↑ plazmatickej koncentrácie týchto liečiv	Kontraindikované kvôli riziku závažných kardiovaskulárnych udalostí vrátane predĺženia intervalu QT (pozri časť 4.3).
Kolchicín	Boli pozorované ↑ plazmatickej koncentrácie kolchicínu	Neodporúča sa kvôli potenciálnemu zvýšeniu toxicity spojenej s kolchicínom. Kontraindikované u pacientov s renálnym zlyhaním (pozri časť 4.3).
Cinakalcet	Cinakalcet AUC: ↑ 2-násobne C _{max} : ↑ 2-násobne	Starostlivé sledovanie. Dávku cinakalcetu môže byť nutné upraviť.
Ebastín	Boli pozorované ↑ plazmatickej koncentrácie ebastínu	Neodporúča sa kvôli zvýšenému riziku predĺženia QT.

* Rosuvastatín nie je substrátom CYP 3A4. Ketokonazol neviedol k žiadnej zmene farmakokinetiky rosuvastatínu. Z toho dôvodu nebude zvýšenie toxicity rosuvastatínu v kombinovanej liečbe s ketokonazolom pravdepodobné. Iné statíny, ktoré nie sú substrátmi CYP3A4 (pravastatín a fluvastatín), je možné podávať v kombinácii s ketokonazolom.

Iné interakcie

Vo výnimočných prípadoch boli pri kombinovanom užití ketokonazolu s alkoholom hlásené reakcie podobné disulfiramovej – došlo k sčervenaní, výsevu vyrážky, periférnemu edému, nevoľnosti a bolestiam hlavy. Všetky príznaky úplne vymizli do niekoľkých hodín.

Kombinovaná liečba ketokonazolom a pasireotidom sa neodporúča – u pacientov s poruchou rytmu srdca môže viesť k predĺženiu intervalu QT.

Neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by podporovali interakciu medzi ketokonazolom a inými inhibítormi steroidogenézy (napr. metyraponom).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ketokonazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Predklinické údaje ukazujú, že ketokonazol prechádza cez placentu a je teratogénny. Ketokonazol je kontraindikovaný v priebehu tehotenstva. Nepoužívajte ho u plodných žien, ktoré nemajú zavedenú účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3).

Laktácia

Keďže sa ketokonazol vylučuje do mlieka, matky podstupujúce liečbu liekom Ketoconazole Esteve nesmú v jej priebehu dojčiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali vplyv na reprodukčné parametre samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ketokonazol má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je nutné varovať na možné závraty a somnolenciu (pozri časť 4.8). Poučte ich, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak by sa objavili niektoré z týchto príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky sú adrenálna insuficiencia, nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, hnačka, svrbenie, vyrážka a zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov.

Najzávažnejším nežiaducim účinkom je hepatotoxicita, primárne ako akútna hepatocelulárna toxicita, môže však spôsobiť cholestatické poškodenie alebo mať zmiešaný charakter toxicity. V priebehu liečby je nutné často kontrolovať AST, ALT, GGT, bilirubín a alkalickú fosfatázu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnosť ketokonazolu bola hodnotená na základe publikovanej literatúry a použitia ketokonazolu ako antimykotika.

Nežiaduce účinky uvádzané nižšie v tabuľke 2 sú klasifikované podľa tried orgánových systémov. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme: nie je možné odhadnúť z dostupných údajov.

V jednotlivých skupinách frekvencií sú nežiaduce účinky uvádzané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 2: Výskyt nežiaducich reakcií a významných laboratórnych abnormít uvádzaný v literatúre u dospelých a dospievajúcich

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Menej časté	Trombocytopénia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Menej časté	Alergické stavy vrátane anafylaktického šoku, anafylaktoidnej reakcie a anafylaktickej reakcie a angioedému
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	Časté	Adrenálna insuficiencia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Neznáme	Intolerancia alkoholu, anorexia, zvýšená chuť do jedla
<i>Psychické poruchy</i>	Neznáme	Nespavosť, nervozita
<i>Poruchy nervového systému</i>	Menej časté	Bolesti hlavy, závraty, somnolencia
	Neznáme	Zvýšenie intrakraniálneho tlaku (papilárny edém, vyklenutie fontanely), parestézie
<i>Poruchy oka</i>	Neznáme	Fotofóbia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neznáme	Epistaxia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	Nevolnosť, bolesti brucha, vracanie, hnačka
	Neznáme	Dyspepsia, plynatosť, zmena farby jazyka, sucho v ústach, dysgeuzia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Veľmi časté	Abnormálne testy na pečeňové funkcie
	Zriedkavé	Závažná hepatotoxicita vrátane žltacky, hepatitídy, pečeňovej nekrózy, pečeňovej cirhózy, zlyhanie pečene vrátane prípadov vyžadujúcich transplantáciu alebo vedúcich k úmrtiu.
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Svrbenie, vyrážka
	Menej časté	Žihľavka, alopecia
	Neznáme	Fotosenzitivita, erythema multiforme, dermatitída, erytém, xeroderma
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Neznáme	Myalgia, artralgia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Neznáme	Menštruačné poruchy, azoospermia, erektilná dysfunkcia, gynekomastia

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	Asténia
	Veľmi zriedkavé Neznáme	Pyrexia Periférny edém, pocit nepokoja, návaly tepla
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Veľmi časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
	Menej časté Neznáme	Zníženie počtu trombocytov Prechodné zníženie koncentrácie testosterónu

Popis zvolených nežiaducich účinkov

Hepatotoxicita

Závažná hepatotoxicita spôsobená liečbou ketokonazolom je zriedkavá (1/15 000). Primárne bolo pozorované akútne hepatocelulárne poškodenie, sú však hlásené aj cholestatické poškodenia a toxicita zmiešaného charakteru. Fatálne prípady boli hlásené hlavne v situáciách s pokračujúcou liečbou aj napriek zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov. Zvýšenia hladín pečeňových enzýmov ($\leq 5N$ a $> 5N$) boli pozorované u ~13,5 %, resp. ~2,5 % pacientov. Objavovali sa hlavne v prvých 6 mesiacoch liečby. Hladiny pečeňových enzýmov sa vrátili do normálu do 2 - 12 týždňov od zníženia dávky alebo vysadenia ketokonazolu. Hepatotoxicita sa nezdá byť závislá od dávky. Všetky potenciálne spojené faktory hepatotoxicity a abnormálne hladiny pečeňových enzýmov detegované pred začatím liečby ketokonazolom je nutné dôkladne zvážiť ešte pred jeho nasadením. Ketokonazol nepodávajte pacientom s hladinami pečeňových enzýmov vyššími než 2-násobok horného limitu normálu ani v kombinácii s inými hepatotoxickými liečivami. Pečeňové enzýmy je nutné kontrolovať raz týždenne v priebehu prvého mesiaca liečby a potom mesačne po dobu 6 mesiacov. Ak dôjde k zvýšeniu hladiny pečeňových enzýmov na hodnotu nižšiu než 3-násobok horného limitu normálu, je nutné funkciu pečene sledovať častejšie a znížiť dennú dávku o aspoň 200 mg. Ak dôjde k zvýšeniu hladiny pečeňových enzýmov na hodnotu vyššiu než 3-násobok horného limitu normálu, ketokonazol je nutné ihneď vysadiť a liečbu už neobnovovať, keďže sa môžu rozvinúť príznaky závažnej hepatotoxicity.

Adrenálna insuficiencia

Adrenálna insuficiencia sa môže rozvinúť u pacientov liečených ketokonazolom bez kortikosteroidovej substitúcie (režim so samostatným blokovaním) alebo v situáciách s nedostatočnou glukokortikoidnou náhradnou liečbou (u pacientov liečených režimom s blokovaním a náhradou). Pacientov je potrebné sledovať a informovať o známkach a príznakoch spojených s hypokortikalizmom (napr. slabosť, únava, nechutenstvo, nevoľnosť, vracanie, hypotenzia, hyperkalémia, hyponatrémia a/alebo hypoglykémia). Adrenálnu insuficienciu je možné zistiť pravidelným klinickým vyšetrením a sledovaním plazmatických/sérových hladín kortizolu alebo hladín kortizolu v slinách. Ak sa rozvinie adrenálna insuficiencia, liečbu liekom Ketoconazole Esteve je nutné dočasne prerušiť alebo znížiť dávku a v prípade potreby pridať kortikosteroidovú náhradnú liečbu.

Pediatrická populácia

Frekvencia hepatotoxicity by mohla byť u dospievajúcich vyššia než u dospelých. Literatúra zmieňuje, že spomedzi 24 pediatrických pacientov liečených ketokonazolom sa ťažká hepatotoxicita rozvinula u dvoch. 14-ročné dievča liečené na Cushingovu chorobu ketokonazolom v dávke 200 mg dvakrát denne sa objavilo o mesiac neskôr so žltackou, horúčkou, nechutenstvom, nevoľnosťou a vracaním. Liečba ketokonazolom bola vysadená, ale jej stav sa rýchlo zhoršoval a pacientka zomrela. 17-ročné dievča bolo liečené ketokonazolom v dávke 1 200 mg/deň na adrenálny karcinóm s pečeňovými metastázami a po 22 dňoch liečby došlo k zmenám pečenej funkcie. Po vysadení ketokonazolu sa hladiny pečeňových enzýmov vrátili do normálu do 3 týždňov (časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Ketokonazol nemá žiadnu známu protilátku. Maximálna dávka, ktorá bola na liečbu Cushingovho syndrómu použitá, bola 1 600 mg/deň.

Ak dôjde k náhodnému predávkovaniu, liečba bude pozostávať z podporných opatrení. V priebehu prvej hodiny po požití môžete vykonať žalúdočnú laváž. Pacientovi je možné podať živočíšne uhlie, ak to budete v danej situácii považovať za vhodné.

Ak sa objavia známky svedčiace pre adrenálnu insuficienciu, zaistíte okrem všeobecných opatrení vedúcich k eliminácii liečiva a zníženia jeho absorpcie okamžitú aplikáciu 100 mg hydrokortizónu spolu s fyziologickým roztokom a infúziami glukózy. Bude nutné zaistiť dôkladné sledovanie: niekoľko dní je nutné sledovať krvný tlak a bilanciu tekutín a elektrolytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: KORTIKOSTEROIDY NA SYSTÉMOVÉ POUŽITIE, antikortikosteroidy, ATC kód: H02CA03

Mechanizmus účinku

Ketokonazol je inhibítor steroidogenézy. Ketokonazol je derivát imidazolu a účinný inhibítor syntézy kortizolu. Táto vlastnosť vychádza z jeho schopnosti inhibovať niekoľko enzýmov cytochrómu P450 v nadobličkových žľazách. Ketokonazol inhibuje primárne aktivitu 17α -hydroxylázy. Inhibuje ale takisto 11-hydroxyláciu a vo vyšších dávkach aj enzým štiepiaci cholesterolový bočný reťazec. Ketokonazol je teda inhibítor syntézy kortizolu a aldosterónu. Ketokonazol je takisto účinný inhibítor syntézy androgénov – inhibuje aktivitu C17-20-lyázy v nadobličkách a Leydigových bunkách.

Okrem adrenálnej blokády má ketokonazol takisto priamy účinok na kortikotropné tumorové bunky u pacientov s Cushingovou chorobou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť ketokonazolu v liečbe Cushingovho syndrómu bez ohľadu na jeho príčinu bola opísaná v niekoľkých publikovaných retrospektívnych štúdiách, tabuľkových prehľadoch a kazuistikách. Na hodnotenie účinnosti liečby bola použitá úprava hladín kortizolu, v sére/plazme alebo moči. Takisto boli zhodnotené klinické príznaky Cushingovho syndrómu. Ketokonazolom bolo liečených viac než 800 pacientov s rôznymi trvaniami liečby a modalitami. Asi 200 pacientov bolo liečených viac než 6 mesiacov a niektorí z nich boli liečení niekoľko rokov.

K normalizácii hladín voľného kortizolu v moči (UFC) došlo u asi 50 % pacientov liečených ketokonazolom. Frekvencie dosiahnutia odpovede boli uvádzané v rozmedzí 43 až 80 % (v závislosti od štúdií a kritérií definície odpovede). U asi 75 % pacientov došlo pri liečbe ketokonazolom k viac než 50% zníženiu hladín UFC (v porovnaní s hladinami pred začatím liečby).

Kombinovaná liečba

Ketokonazol sa používal v monoterapii aj v kombinácii s inými liekmi, hlavne metyrapónom, u pacientov so závažnejším ochorením alebo u osôb, ktoré na monoterapiu neodpovedali v dostatočnej miere, či osôb vyžadujúcich vzhľadom na toleranciu redukciu dávky aspoň jedného z liekov. Ketokonazol bol takisto používaný v kombinácii s inými liečebnými postupmi vrátane chirurgických výkonov a ožarovania epifýzy.

Celkovo bol ketokonazol preukázaný ako účinný liek na normalizáciu hladín kortizolu u všetkých príčin Cushingovho syndrómu. Ak je dobre tolerovaný, s liečbou je možné pokračovať po dlhú dobu.

Fenomén úteku

U približne 10 až 15 % pacientov liečených ketokonazolom je popisovaný „fenomén úteku“, ktorý umocňuje potrebu dlhodobého klinického a biochemického sledovania týchto pacientov. Ak sa tento fenomén rozvinie, zachovanie hladín kortizolu v normálnom rozsahu môže vyžadovať zvýšenie dávky.

Použitie pri Cushingovej chorobe

V literatúre sú k dispozícii údaje od 535 pacientov s Cushingovou chorobou liečenou ketokonazolom a 13 individuálnych kazuistik. V retrospektívnej štúdii niekoľkých francúzskych pracovísk bolo v období 1995 až 2012 sledovaných 200 pacientov s Cushingovou chorobou. Pri poslednej návšteve bolo kompenzovaných 78 pacientov (49,3 %), 37 pacientov (23,4 %) bolo kompenzovaných čiastočne s aspoň 50% poklesom UFC (bez normalizácie) a u 43 pacientov (27,2 %) nedošlo k zmenám v hladine. Pri poslednej kontrolnej návšteve bolo popisované zlepšenie klinických príznakov u 74/134 pacientov (55,2 %), hypertenzia u 36/90 pacientov (40 %), hypokaliémia u 10/26 pacientov (38,4 %) a diabetes mellitus u 23/39 pacientov (59 %).

Použitie pri ektopickom syndróme adrenokortikotropného hormónu (ACTH)

V prehľadových článkoch boli analyzované údaje od 91 pacientov s ektopickým ACTH syndrómom liečeným ketokonazolom. K dispozícii je takisto 18 kazuistik na túto tému. V kanadskej štúdii na 12 hodnotiteľných pacientoch (z 15) došlo u 10 k zníženiu hladín voľného kortizolu v moči. Kompletné zaliečenie bolo popisované iba u piatich pacientov na dávkach ketokonazolu v rozmedzí 400 až 1200 mg/deň. Ku klinickým zlepšeniam hypokaliémie, metabolickej alkalózy, diabetu mellitu a hypertenzie došlo aj v neprítomnosti kompletnej hormonálnej odpovede.

Použitie pri Cushingovom syndróme nezávislom na ACTH

V literatúre sú k dispozícii údaje od 17 pacientov s adrenálnymi tumormi a 2 pacientov s primárnou nodulárnou adrenokortikálnou hyperpláziou (NAH) liečených ketokonazolom spolu so 17 individuálnymi kazuistikami pacientov s benígnymi alebo malígnymi tumormi či NAH a 2 pediatrickými prípadmi McCune Albrightovho syndrómu. K zlepšeniu klinických príznakov došlo po začatí liečby u väčšiny pacientov. U pacientov s adrenálnym kortikálnym karcinómom však bolo zlepšenie hyperkortizolizmu na ketokonazole v niektorých prípadoch obmedzené.

Pediatriká populácia

V literatúre sú k dispozícii údaje 24 pediatrických pacientov s endogénnym Cushingovým syndrómom liečených ketokonazolom. V tejto skupine bolo 16 pacientov starších než 12 rokov, 8 pacientov bolo mladších než 12 rokov.

Liečba pediatrických pacientov s ketokonazolom viedla k normalizácii hladín voľného kortizolu v moči a klinickým zlepšeniam vrátane obnovy rýchlosti rastu a funkcie gonád, normalizácie krvného tlaku, znakov Cushingovho syndrómu a úbytku hmotnosti vo väčšine prípadov. Dávky používané u dospievajúcich starších než 12 rokov boli podobné dávkam u dospelých pacientov s endogénnym Cushingovým syndrómom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ketokonazol je slabé dibázické liečivo, na rozpustenie a vstrebávanie teda vyžaduje kyslé prostredie. Stredné maximálne plazmatické koncentrácie vo výške približne 3,5 µg/ml sa objavujú do 1 až 2 hodín po perorálnom užití jednej 200 mg dávky s jedlom.

C_{max} a AUC sa zvyšujú s rastúcou dávkou rýchlejšie než proporčne. V stabilnom stave boli u celkových denných dávok 200 až 1 200 mg uvádzané stredné maximálne koncentrácie 1,7 µg/ml až 15,6 µg/ml.

Distribúcia

Látka sa *in vitro* viaže na plazmatické proteíny z asi 99 %, najmä na albumínovú frakciu. Ketokonazol sa vyznačuje širokou tkanivovou distribúciou. Do mozgovomiešneho moku sa však dostáva iba zanedbateľná časť ketokonazolu.

Biotransformácia

Ketokonazol sa extenzívne metabolizuje na široké spektrum inaktívnych metabolitov. Štúdie *in vitro* ukázali, že CYP3A4 je hlavným enzýmom zúčastňujúcim sa metabolizmu ketokonazolu.

Hlavnou identifikovanou metabolickou cestou je oxidácia a degradácia imidazolových a piperazínových cyklov, oxidačná O-dealkylácia a aromatická hydroxylácia.

Ketokonazol je účinný inhibítor systému CYP3A4 a P-gp. Ketokonazol neindukuje svoj vlastný metabolizmus.

Eliminácia

Plazmatická eliminácia je bifázická s polčasom 2 hodiny v priebehu prvých 10 hodín a následne 8 hodín. Polčas ketokonazolu sa s dávkou a trvaním liečby zvyšuje. Pri dávkach > 400 mg/deň boli uvádzané polčasy 3 až 10 hodín. Asi 13 % dávky sa vylučuje močom, z toho 2 až 4 % vo forme nezmeneného liečiva. Hlavnou cestou eliminácie je žlč odvádzaná do tráviaceho traktu.

Špeciálna populácia

Pediatrická populácia

Podľa obmedzených údajov sú farmakokinetické parametre (AUC, C_{max} a polčas) ketokonazolu u dávok 5 až 10 mg/kg/deň, zodpovedajúce približne denným dávkam 200 - 800 mg, podobné v pediatrickej aj dospeljej populácii.

Renálne zlyhanie

Farmakokinetika ketokonazolu sa významne nelíši u pacientov s renálnym zlyhaním od zdravých subjektov.

Starší pacienti

Neprebehlo žiadne formálne vyhodnotenie vplyvu veku na farmakokinetiku ketokonazolu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by dokladali potrebu špecifických úprav dávok v tejto populácii.

Z údajov *in vitro* vyplýva, že ketokonazol je účinný inhibítor OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 a OCT2 a v menšom rozsahu aj OAT1 a BSEP. Inhibíciu týchto rôznych transportérov v klinicky relevantných koncentráciách ketokonazolu nemožno vylúčiť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický profil ketokonazolu bol stanovený z dlhodobých štúdií u potkanov a psov.

U potkanov bola preukázaná fragilita kostí a zvýšený výskyt zlomenín končatín. Táto komplikácia nebola u iných druhov pozorovaná.

V súlade s farmakologickým účinkom ketokonazolu boli u potkanov a psov pozorované účinky na nadobličky a gonády.

U potkanov a psov boli po opakovanom podávaní ketokonazolu hlásené zvýšené hladiny pečenej enzýmov a histologické zmeny pečene pozostávajúce z akumulácie lipofuscínu v hepatocytoch závislej od dávky.

Elektrofyzologické štúdie preukázali, že ketokonazol inhibuje rýchlu aktivačnú zložku srdcových oneskorených draslíkových prúdov, predlžuje trvanie akčného potenciálu a môže predlžovať interval QT. U psov však neboli pri denných dávkach do 40 mg/kg podávaných po dobu 12 mesiacov pozorované žiadne zmeny v EKG.

Ketokonazol nebol genotoxický in vitro ani in vivo. Genotoxický potenciál však nebol správne stanovený pre navrhovaný režim dávkovania v liečbe endogénneho Cushingovho syndrómu. Ketokonazol nie je karcinogénny.

V reprodukčných štúdiách narušoval ketokonazol fertilitu samcov i samíc. Dávky 25 mg/kg a vyššie u samcov potkanov a psov viedli k abnormalitám spermií a zníženej fertility u potkanov. Ketokonazol v dávkach do 40 mg/kg nemal žiadny vplyv na fertilitu samíc potkana, dávky 75 mg/kg a vyššie znížovali frekvenciu gravidít a počet implantačných miest. Dávky 80 a 160 mg/kg inhibovali u nedospelých potkanov ovuláciu. Ketokonazol v dávkach 40 mg/kg/deň a vyšších vedie k preukázanej embryotoxicite a teratogenicite u potkanov a králikov. Z teratogénnych účinkov boli zistené skeletálne anomálie vrátane rozštepú podnebia, brachydaktýlie, ektrodaktýlie a syndaktýlie. Liečba juvenálnych potkanov začínajúca vo veku 21 dní a trvajúca 30 dní viedla k oneskoreniu puberty. Vplyv na ľudskú reprodukciu nie je možné vylúčiť.

Štúdie u gravidných potkanov a morčiat s ³H-ketokonazolom naznačujú, že ketokonazol prechádza cez placentu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kukuričný škrob
Monohydrát laktózy
Povidón
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný oxid kremičitý
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blister s 10 tabletami
Veľkosti balenia obsahujúce 60 tabliet (6 blistrov po 10 tabletách).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

08038 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/965/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31 júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia o bezpečnosti po vydaní povolenia (PASS): viacnárodný pozorovací register na zhromažďovanie klinických informácií o pacientoch s Cushingovým syndrómom vystavených lieku Ketoconazole (pokiaľ možno prostredníctvom existujúceho Európskeho registra pre Cushingov syndróm (ERCUSYN), ak je to možné), na posúdenie vzorcov používania liekov a zdokumentovanie bezpečnosti (napr. hepatotoxicity, predĺženia intervalu QT) a účinnosti ketokonazolu	Každoročné predloženie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Ketoconazole Esteve 200 mg tablety
ketokonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg ketokonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU 1/14/965/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ketoconazole Esteve

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Ketoconazole Esteve 200 mg tablety
ketokonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacienta

Ketoconazole Esteve 200 mg tablety ketokonazol

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Ketoconazole Esteve a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ketoconazole Esteve
3. Ako užívať Ketoconazole Esteve
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ketoconazole Esteve
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ketoconazole Esteve a na čo sa používa

Ketoconazole Esteve je liek obsahujúci liečivo ketokonazol s antikortikosteroidovou aktivitou. Slúži na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu (ochorenie, pri ktorom telo vytvára nadbytok kortizolu) u dospelých a dospievajúcich starších než 12 rokov.

Cushingov syndróm je spôsobovaný nadmernou tvorbou hormónu nazývaného kortizol, ktorý produkujú nadobličky. Ketoconazole Esteve slúži na blokovanie činnosti enzýmov zodpovedných za syntézu kortizolu. Následne tak môže znižovať nadmernú tvorbu kortizolu vo vašom tele a tlmieť príznaky Cushingovho syndrómu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ketoconazole Esteve

Neužívajte Ketoconazole Esteve

- ak ste alergický na ketokonazol a/alebo na akékoľvek imidazolové antimykotiká alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte pečeňové problémy
- ak ste tehotná
- ak dojčíte
- ak ste niekedy mal/a nepravidelný srdcový tep
- ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:
 - určité lieky na zníženie hladiny cholesterolu v krvi: simvastatín, atorvastatín, lovastatín
 - určité lieky na srdce: epleronon, dronedaron, disopyramid, felodipín, nisoldipín, ranolazín

- určité lieky používané na liečbu malárie: chinidín, halofantrín
- určité lieky používané na liečbu závažných psychických chorôb a závažnej depresie: pimozid, sertindol, lurasidon, kvetiapín
- určité lieky na alergie: mizolastín
- dabigatran – liek brániaci vzniku krvných zrazenín
- určité lieky pomáhajúce so spánkom a na úzkosť: triazolam, alprazolam, midazolam (užívané ústami)
- určité lieky na migrenózne ataky: dihydroergotamín, ergometrín (ergonovín), ergotamín a metylergometrín (metylergonovín)
- určité lieky používané na rakoviny: irinotekan, everolimus
- sirolimus: bráni vášmu telu v odmietnutí transplantovanej obličky
- tolvaptan používaný na špecifické ochorenie nazývané „syndróm nevhodnej sekrécie antidiuretického hormónu“
- vardenafil u mužov starších než 75 rokov – liek používaný na liečbu poruchy erekcie u dospelých mužov
- určité lieky na HIV: sachinavir/ritonavir, sachinavir
- určité liečivá na liečbu dlhodobej (chronickej) hepatitídy typu C (infekčné ochorenie, ktoré postihuje pečeň, vyvolané vírusom hepatitídy typu C): paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)
- metadón: liek slúžiaci na liečbu závislosti na liekoch
- U pacientov s chorobami obličiek:
 - kolchicín: liek na dnu
 - fesoterodín a solifenacín: lieky na príznaky hyperaktívneho močového mechúra
 - telitromycín a klaritromycín: lieky používané na infekcie

Nepoužívajte Ketoconazole Esteve, ak sa vás týkajú vyššie uvedené. Ak si nie ste istý/á, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, než začnete užívať Ketoconazole Esteve.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ketoconazole Esteve, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ochorenie pečene

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak ste niekedy mali nejakú chorobu pečene. Vaše pečeňové enzýmy budú pravidelne sledované pred začatím liečby, jedenkrát týždenne v priebehu prvého mesiaca po začatí liečby liekom Ketoconazole Esteve a potom mesačne po dobu 6 mesiacov. Liek môže totiž mať toxické účinky na pečeň. Funkcie pečene vám lekár skontroluje aj neskôr v prípade zvýšenia dennej dávky ketokonazolu. **Liečbu ihneď zastavte a obráťte sa na svojho lekára, ak sa nebudete cítiť dobre alebo sa objavia príznaky ako strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie, únava, žltáčka, bolesti brucha alebo tmavý moč.**

Špecifický režim dávkovania

Ak užívate s liekom Ketoconazole Esteve aj náhradné glukokortikoidy, váš lekár by vám mal vysvetliť, ako upravovať dávku náhradnej glukokortikoidovej liečby, ak ste v strese alebo podstupujete chirurgický výkon alebo máte infekciu. Okrem toho by ste mali dostať núdzovú kartičku a núdzovú glukokortikoidovú súpravu.

Funkcia nadobličiek

Váš lekár bude pravidelne sledovať funkciu nadobličiek. Tento postup je štandardnou súčasťou liečby Cushingovho syndrómu, keďže sa nedostatočná funkcia nadobličiek môže rozvinúť v priebehu liečby. Ak sa u vás objavia príznaky ako slabosť, únava, strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie alebo nízky krvný tlak, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ochorenie srdca

Ketoconazole Esteve môže meniť spôsob, akým bije vaše srdce. Táto zmena môže byť závažná. **Ak sa u vás v priebehu liečby objaví búšenie srdca alebo nepravidelný tep, ihneď sa obráťte na svojho lekára.**

Pridružené zápalové/autoimunitné ochorenia

Ak trpíte na autoimunitné ochorenie, oznámte to svojmu lekárovi. Bude vás starostlivo sledovať.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča u detí mladších než 12 rokov, keďže nie sú k týmto pacientom k dispozícii dostatočné údaje.

Iné lieky a Ketoconazole Esteve

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. **Niektoré lieky sa nesmú užívať v kombinácii s liekom Ketoconazole Esteve (pozri časť 2).** Ak užívate Ketoconazole Esteve spolu s inými liekmi, požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o ďalšie informácie.

Lieky, ktoré môžu s liekom Ketoconazole Esteve interagovať, zahŕňajú:

- pasireotid, iný liek používaný na liečbu podskupiny Cushingovho syndrómu, pretože môže u pacientov s chorobami srdca spôsobovať závažné vedľajšie účinky,
- lieky užívané ústami, ktoré bránia vytváraniu krvných zrazenín: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol, warfarín a iné kumarínové lieky
- lieky na HIV ako maraviroc, indinavir, nevirapín, ritonavir
- určité lieky na rakovinu ako vinka-alkaloidy, busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortezomib, paklitaxel, vinkritín, vinblastín, cabozantinib, dabrafenib, kabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- lieky používané na liečbu infekcií: rifabutín, telitromycín, rifampicín, isoniazid, klaritromycín, isavuconazol
- určité lieky proti diabetu: repaglinid, saxagliptin, tolbutamid
- určité lieky na mentálne poruchy: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboxetín, risperidon
- určité lieky na srdce – verapamil, digoxín, nadolol, aliskirén
- určité lieky proti kŕčom: karbamazepín, fenytoín
- určité glukokortikoidy – ako napr. budezonid, flutikazón, dexametazón, metylprednisolón, ciklezonid
- určité silné lieky proti bolesti (narkotiká) – ako napr. alfentanyl, fentanyl, buprenorfin (injekčný alebo užívaný pod jazykom), oxykodón
- určité lieky na nevoľnosť a vracanie: domperidon, aprepitant
- naloxegol (liek na liečbu zápchy špecificky spôsobenej silnými liekmi proti bolesti)
- solifenacín, fesoterodín u pacientov s poruchou funkcie obličiek
- iné: sildenafil, tolterodín, mitotan, praziquantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (injekčne), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinacalcet, takrolimus, ebastab, cyklosporín, kolchicín

Minimálne 2 hodiny po užití lieku Ketoconazole Esteve neužívajte antacidá (napr. hydroxid hlinitý) ani iné lieky proti kyslosti žalúdka (pozri časť Upozornenia a opatrenia).

Ketoconazole Esteve a alkohol

V priebehu liečby ketokonazolom sa nemá konzumovať alkohol.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tento liek neužívajte v priebehu tehotenstva. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak užívate liek Ketoconazole Esteve, nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

V priebehu liečby liekom Ketoconazole Esteve boli uvádzané závraty alebo spavosť. Ak sa u vás tieto príznaky objavia, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Ketoconazole Esteve obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Ketoconazole Esteve

Začatie a následné sledovanie liečby musí viesť endokrinológ.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Váš lekár vám spraví pred začatím liečby krvné testy, ktoré bude v jej priebehu pravidelne opakovať, aby mohol zistiť možné abnormality a zmerať hladiny kortizolu. Dávku vám upraví podľa vášho stavu, aby ste dosiahli normálne hladiny kortizolu.

Odporúčaná úvodná dávka je obvykle 600 mg na deň, užíva sa ústami (3 tablety za deň v 3 rôzne doby). Na obnovenie normálnych hladín kortizolu môže byť potrebná denná dávka od 400 mg denne (2 tablety) po 1 200 mg denne (6 tabliet) užívaných ústami v 2 až 3 dávkach.

Ak užijete viac lieku Ketoconazole Esteve, ako máte

Ak ste užili vyššiu než predpísanú dávku lieku Ketoconazole Esteve, obráťte sa ihneď na svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Ketoconazole Esteve

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť jednu dávku, užite ju, hneď ako si spomeniete. Potom pokračujte v pravidelnom dávkovaní podľa predpisu. Nemeňte si sami predpísanú dávku.

Ak prestanete užívať Ketoconazole Esteve

Ak prerušíte svoju liečbu liekom Ketoconazole Esteve, vaše hladiny kortizolu môžu opäť stúpnuť a príznaky sa môžu vrátiť. Z toho dôvodu neprestávajte liek Ketoconazole Esteve užívať, ak vám lekár nepovie ináč.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Zriedkavo sa môžu objaviť problémy s pečenou (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).

Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich účinkov, prestaňte užívať liek Ketoconazole Esteve a ihneď informujte svojho lekára:

- dlhodobé závažné bolesti hlavy alebo zahmlené videnie
- ťažké nechutenstvo (anorexia)
- strata hmotnosti
- nevoľnosť alebo vracanie
- neobvyklá únava alebo horúčka
- bolesti brucha
- svalová slabosť
- zožltnutie kože alebo očných bielok
- neobvykle tmavý moč alebo bledá stolica

Nedostatočnosť nadobličiek je častá a dokonca môže mať charakter závažného vedľajšieho účinku.

Ketoconazole Esteve môže dočasne znížiť množstvo hormónov vytváraných vašimi nadobličkami (kortizolu) na hladiny ležiace pod normálnym rozmedzím. váš lekár to však napraviť pomocou vhodných hormonálnych liekov alebo úpravou dávky lieku Ketoconazole Esteve. Ak sa u vás objavia príznaky ako slabosť, únava, strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie alebo nízky krvný tlak, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Nevoľnosť
- Bolesť brucha
- Vracanie
- Hnačka
- Kožné reakcie (svrbenie, vyrážka)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Alergické reakcie, ktoré môžu byť zriedkavo závažné
- Zmena laboratórnych markerov
- Zníženie počtu trombocytov
- Bolesť hlavy
- Závraty
- Ospalosť
- Kožné reakcie (žihľavka)
- Vypadávanie vlasov
- Únava

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- Pyrexia (horúčka)

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Nespavosť
- Nervozita
- Intolerancia k alkoholu
- Strata alebo zvýšenie chuti do jedla
- Bolesť hlavy
- Mravenčenie alebo jemné bodavé pocity
- Neznášanlivosť svetla
- Krvácanie z nosa
- Dyspepsia (narušené trávenie)
- Plynatosť
- Zmena farby jazyka
- Sucho v ústach
- Narušenie vnímania chuti
- Sčervenanie kože, suchá koža, svrbenie kože
- Citlivosť na svetlo (zvýšená reakcia na slnečné svetlo: sčervenanie, svrbíaca vyrážka)
- Myalgia (bolesť svalov)
- Artralgia (bolesť kĺbov)
- Poruchy menštruácie
- Azoospermia (nulový počet spermií)
- Erektília dysfunkcia
- Gynekomastia (zväčšenie prsného tkaniva u mužov)
- Periférny edém (opuch končatín)
- Pocit nepokoja
- Návaly tepla
- Prechodné zníženie testosterónu, mužského hormónu (androgénu)
- Prechodné zníženie testosterónu, mužského hormónu (androgénu) vytváraného v tele, hlavne v semenníkoch

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ketoconazole Esteve

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po označení EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ketoconazole Esteve obsahuje

- Liečivo je ketokonazol. Každá tableta obsahuje 200 mg ketokonazolu.
- Ďalšie zložky sú kukuričný škrob, monohydrát laktózy (pozri časť 2), povidón, mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý.

Ako vyzerá Ketoconazole Esteve a obsah balenia

Ketoconazole Esteve je k dispozícii v baleniach obsahujúcich 60 tabliet.

Tableta je takmer biela až svetlo krémová, okrúhla, bikonvexná s priemerom 10 mm.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.