

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ketokonazol HRA 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg ketokonazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 19 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Umazano bele do svetlo kremaste barve, okrogla, bikonveksna s premerom 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ketokonazol HRA je indicirano za zdravljenje endogenega Cushingovega sindroma pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami z endokrinologijo ali interno medicino, ki imajo na voljo ustrezno opremo za spremljanje biokemičnih odzivov, saj je treba odmerek prilagoditi glede na bolnikovo terapevtsko potrebo, ki temelji na normalizaciji ravni kortizola.

Odmerjanje

Uvajanje

Priporočeni začetni odmerek pri odraslih in mladostnikih je 400–600 mg/dan peroralno v dveh ali treh ločenih odmerkih. Ta odmerek je mogoče hitro povečati na 800–1200 mg/dan v dveh ali treh ločenih odmerkih.

Na začetku zdravljenja je treba vsakih nekaj dni/tednov preverjati 24-urno raven prostega kortizola v urinu.

Prilagajanje odmerjanja

Dnevni odmerek ketokonazola je treba redno prilagajati glede na posameznega bolnika, pri čemer mora biti cilj normalizacija ravni prostega kortizola v urinu in/ali kortizola v plazmi.

- Odmerek lahko vsakih 7 do 28 dni povečate za 200 mg/dan, če so ravni prostega kortizola v urinu in/ali kortizola v plazmi nad normalnimi vrednostmi in bolnik odmerek prenaša.

- Za ponovno vzpostavitev normalnih ravni kortizola bo morda potreben vzdrževalni odmerek od 400 mg/dan do največjega odmerka 1200 mg/dan peroralno, ki se vzame v 2 do 3 ločenih odmerkih. V večini publikacij je bil vzdrževalni odmerek od 600 mg/dan do 800 mg/dan.
- Ko se doseže učinkoviti odmerek ketokonazola, se lahko spremljanje ravni prostega kortizola v urinu in/ali kortizola v plazmi opravlja vsake 3 do 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).
- Če pride do adrenalne insuficience, je treba glede na resnost dogodka odmerek ketokonazola zmanjšati za vsaj 200 mg/dan ali zdravljenje začasno prekiniti in/ali dodati zdravljenje s kortikosteroidi, dokler dogodek ne izzveni. Potem se lahko ketokonazol ponovno uvede z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.4).
- Zdravljenje s ketokonazolom se lahko prekine takoj, brez postopnega zmanjševanja odmerka, kadar je zelena sprememba oblike zdravljenja (npr. kirurški poseg).

Spremljanje delovanja jeter

Pred začetkom zdravljenja je obvezno:

- izmeriti jetrne encime (AST, ALT, gama-GT ter alkalno fosfatazo) in bilirubin;
- bolnike obvestiti o tveganju hepatotoksičnosti, vključno s prekinitvijo zdravljenja in takojšnjem posvetu z zdravnikom, če se ne počutijo dobro ali se pojavijo simptomi, kot so anoreksija, navzea, bruhanje, utrujenost, zlatenica, bolečina v trebuhu ali temen urin. Če se pojavijo taki simptomi, je treba zdravljenje takoj prekiniti in opraviti preiskave delovanja jeter.

Zaradi znane hepatotoksičnosti ketokonazola se zdravljenje ne sme uvesti pri bolnikih z ravnmi jetrnih encimov, ki so višje od dvakratne zgornje meje normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.3).

Med zdravljenjem:

- opravljati je treba skrbno klinično spremljanje;
- redno je treba izvajati meritve jetrnih encimov (AST, ALT, gama GT ter alkalne fosfataze) in bilirubina:
 - o enkrat tedensko prvi mesec po uvedbi zdravljenja,
 - o potem enkrat mesečno 6 mesecev,
 - o enkrat tedensko en mesec, kadar se poveča odmerek.

Če se pojavi povečanje vrednosti jetrnih encimov, ki je manjše od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba izvajati pogostejše preiskave delovanja jeter, dnevni odmerek pa je treba zmanjšati za vsaj 200 mg.

Če je povečanje vrednosti jetrnih encimov večje od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba uporabo ketokonazola takoj prekiniti in se ne sme ponovno uvesti, saj obstaja tveganje resne jetrne toksičnosti. Če se razvijejo klinični simptomi hepatitisa, je treba uporabo ketokonazola takoj prekiniti.

Pri dolgotrajnem zdravljenju (daljšem od 6 mesecev):

Čeprav so hepatotoksičnost navadno opazili na začetku zdravljenja in v prvih šestih mesecih zdravljenja, je treba spremljanje jetrnih encimov opravljati skladno z zdravstvenimi merili. Če po prvih šestih mesecih zdravljenja povečate odmerek, je treba kot previdnostni ukrep jetrne encime en mesec ponovno spremljati enkrat tedensko.

Režimi odmerjanja za vzdrževalno zdravljenje

Poznejše vzdrževalno zdravljenje se lahko izvaja na enega izmed dveh načinov:

- Režim samo zaviranja: vzdrževalni odmerek ketokonazola lahko ostane enak, kot je opisano zgoraj.
- Režim zaviranja in nadomeščanja: vzdrževalni odmerek ketokonazola je treba nadalje povečati za 200 mg in dodati sočasno nadomestno zdravljenje s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Podatki o uporabi ketokonazola pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejeni, vendar ni dokazov, da bi bilo treba pri teh bolnikih odmerke prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Čprav so podatki omejeni, se farmakokinetika ketokonazola znatno ne razlikuje med bolniki z ledvično odpovedjo in zdravimi preizkušanci, zato se pri tej populaciji ne priporoča posebno prilagajanje odmerka.

Jetrna okvara

Ketokonazol je kontraindiciran pri bolnikih z akutno ali kronično jetrno okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.3). Zdravljenja ni dovoljeno uvesti pri bolnikih z ravnmi jetrnih encimov nad 2-kratno zgornjo mejo od normalne vrednosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ketokonazol HRA pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- preobčutljivost na kateri koli imidazolni antimikotik;
- akutna ali kronična jetrna bolezen in/ali ravni jetrnih encimov pred zdravljenjem, višje od dvakratne zgornje meje normalnih vrednosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- nosečnost (glejte poglavje 4.6);
- dojenje (glejte poglavje 4.6);
- kongenitalno ali dokumentirano pridobljeno podaljšanje intervala QTc;
- sočasno zdravljenje s katerim koli od naslednjih zdravil, ki lahko povzročajo interakcije in posledično morebitno smrtno nevarne neželene učinke (glejte poglavje 4.5):
 - zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki jih presnavlja CYP3A4 (npr. simvastatin, atorvastatin in lovastatin), zaradi povečanega tveganja mišičnoskeletne toksičnosti, vključno z rabdomiolizo,
 - eplerenon zaradi povečanega tveganja hiperkaliemije in hipotenzije,
 - učinkovine, katerih koncentracija v plazmi se lahko poveča in ki imajo potencial za podaljšanje intervala QT: metadon, dizopiramid, kinidin, dronedaron, pimoziid, sertindol, sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan), ranolazin, mizolastin, halofantrin,
 - dabigatran zaradi povečanega tveganja krvavitve,
 - triazolam, peroralni midazolam in alprazolam zaradi potenciala za podaljšano ali povečano sedacijo ter respiratorno depresijo,
 - alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin in metilergometrin (metilergonovin)) zaradi povečanega tveganja ergotizma in drugih resnih vazospastičnih neželenih učinkov,
 - lurasidon,
 - kvetiapin zaradi povečanega tveganja toksičnosti,
 - telitromicin in klaritromicin pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zaradi povečanega tveganja hepatotoksičnosti in podaljšanja intervala QT,

- felodipin, nizoldipin zaradi povečanega tveganja edema in kongestivnega srčnega popuščanja,
- kolhicin pri bolnikih z ledvično okvaro zaradi povečanega tveganja hudih neželenih učinkov,
- irinotekan zaradi spremembe presnove tega zdravila,
- everolimus, sirolimus (imenovan tudi rapamicin) zaradi povečanja koncentracij teh zdravil v plazmi,
- vardenafil pri moških, starejših od 75 let, zaradi povečanega tveganja neželenih učinkov,
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) zaradi povečanega tveganja neželenih učinkov
- fesoterodin in solifenacin pri bolnikih z ledvično okvaro,
- tolvaptan, ki se uporablja za specifično bolezen, imenovano »sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona«.

Zgornji seznam morda ne vsebuje vseh snovi, ki bi lahko medsebojno delovale s ketokonazolom in povzročile morebitne smrtno nevarne reakcije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje delovanja jeter

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo ketokonazol, je treba spremljati jetrne encime. Zaradi tveganja resne jetrne toksičnosti je potrebno pozorno spremljanje bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje delovanja nadledvične žleze

Delovanje nadledvične žleze je treba redno spremljati, saj se lahko med zdravljenjem pri pogojih relativnega pomanjkanja kortizola pojavi adrenalna insuficienca, ki je posledica povečane potrebe po glukokortikoidih (npr. pri stresu, kirurškem posegu ali okužbi) in/ali čezmernega zdravljenja s ketokonazolom (pri bolnikih, zdravljenih z režimom samo zaviranja) ali nezadostnega nadomestnega zdravljenja z glukokortikoidi (pri bolnikih, zdravljenih z režimom zaviranja in nadomeščanja). Največ en teden po uvedbi zdravljenja s ketokonazolom je treba preveriti ravni kortizola v serumu ali plazmi in/ali slini in/ali prostega kortizola v urinu, potem pa jih redno spremljati. Ko se ravni prostega kortizola v urinu/kortizola v serumu/plazmi normalizirajo ali se približajo ciljni vrednosti in se vzpostavi učinkoviti odmerek ketokonazola, se lahko spremljanje opravlja vsake 3 do 6 mesecev (za prilagajanje odmerka v primeru adrenalne insuficience glejte poglavje 4.2).

Vse bolnike je treba spremljati in jih obvestiti o znakih ter simptomih, povezanih s hipokortizolizmom (npr. šibkost, utrujenost, anoreksija, navzea, bruhanje, izguba telesne mase, hipotenzija, hiponatriemija, hiperkaliemija in/ali hipoglikemija).

Če klinični simptomi kažejo na adrenalno insuficienco, je treba izmeriti ravni kortizola, ketokonazol začasno prekiniti ali zmanjšati njegov odmerek in po potrebi uvesti nadomestno zdravljenje s kortikosteroidi. Potem se lahko ketokonazol ponovno uvede z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Režim zaviranja in nadomeščanja

Bolnike, ki se zdravijo z režimom zaviranja in nadomeščanja, je treba naučiti, kako prilagajati odmerek nadomestnega zdravljenja z glukokortikoidi, kadar so pod stresom (glejte poglavje 4.2). Poleg tega morajo prejeti kartico za nujne primere in komplet z glukokortikoidom za nujne primere.

Spremljanje intervala QTc

Priporočljivo je spremljanje učinka na interval QTc. EKG je treba opraviti:

- pred začetkom uporabe ketokonazola;
- v roku enega tedna po začetku zdravljenja;

- potem pa kot je klinično indicirano.

Če se sočasno uporablja zdravilo, za katerega je znano, da podaljša interval QTc (glejte poglavje 4.5), je priporočeno spremljanje EKG.

Kontracepcija

Ženskam je treba dati izčrpne informacije o preprečevanju nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Zmanjšana želodčna kislost

Če je kislost želodca zmanjšana, je absorpcija poslabšana. Zdravila za nevtralizacijo kisline (npr. aluminijev hidroksid) se ne smejo uporabiti vsaj 2 uri po zaužitju ketokonazola. Pri bolnikih z aklorhidrijo, kot so nekateri bolniki z AIDS-om in bolniki, ki jemljejo zaviralce izločanja kisline (npr. H₂-antagoniste, zaviralce protonske črpalke), je priporočljivo dajanje ketokonazola skupaj s kislom pijačo, npr. coca-cola, pomarančni sok.

Če se sočasnimi zdravili dodajo ali ukinejo zaviralci izločanja kisline, je treba odmerek ketokonazola prilagoditi glede na ravni kortizola.

Morebitno medsebojno delovanje z zdravili

Ketokonazol ima velik potencial za klinično pomembne interakcije med zdravili.

Ketokonazol se večinoma presnavlja prek CYP3A4. Sočasna uporaba močnih induktorjev encima CYP3A4 lahko zmanjša biološko uporabnost ketokonazola. Pri uvedbi zdravljenja s ketokonazolom je treba pregledati sočasno uporabljena zdravila, saj je ketokonazol znan močan zaviralec CYP3A4. Za priporočila glede sočasnega dajanja z močnimi zaviralci CYP3A4 je treba preveriti povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil.

Ketokonazol je močan zaviralec CYP3A4: zaviranje CYP3A4, ki ga povzroča ketokonazol, lahko poveča bolnikovo izpostavljenost številnim zdravilom, ki se presnavljajo s tem encimskim sistemom (glejte poglavje 4.5).

Ketokonazol je prav tako močan zaviralec P-gp: zaviranje P-gp, ki ga povzroča ketokonazol, lahko poveča bolnikovo izpostavljenost zdravilom, ki so substrati P-gp (glejte poglavje 4.5).

Zdravila, ki se presnavljajo prek CYP3A4, in/ali substrati P-gp, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, so lahko kontraindicirani ali odsvetovani, kar je odvisno od opaženega ali pričakovanega učinka s ketokonazolom (tj. povzročijo povečanje koncentracije v plazmi, AUC, C_{maks} pri zdravilih) ter znanih terapevtskih mej pri zdravilih. Nekatere kombinacije lahko povzročijo povečano tveganje ventrikularnih aritmij, vključno s torsade de pointes, morebitno smrtno aritmijo (glejte preglednico 1, Medsebojno delovanje in priporočila za sočasno uporabo, poglavje 4.5).

Uporaba hepatotoksičnih zdravil

Sočasna uporaba ketokonazola in drugih zdravil, za katere je znano, da imajo morebitni hepatotoksični učinek (npr. paracetamol), ni priporočljiva, saj lahko ta kombinacija povzroči povečano tveganje jetrne poškodbe.

Uporaba s pasireotidom

Sočasna uporaba ketokonazola in pasireotida ni priporočljiva, saj lahko ta kombinacija pri bolnikih z znanimi motnjami srčnega ritma podaljša interval QT (glejte poglavje 4.5).

Sočasne vnetne/avtoimunske motnje

Po remisiji Cushingovega sindroma, vključno po zdravljenju s ketokonazolom, so opazili poslabšanje ali razvoj vnetnih/avtoimunskih motenj. Po normalizaciji ravni kortizola med jemanjem ketokonazola je treba bolnike s Cushingovim sindromom in sočasnimi vnetnimi/avtoimunskimi motnjami nadzorovati.

Alkohol

Bolnikom je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne uživajo alkohola (glejte poglavje 4.5).

Opozorila glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z zdravili, ki so kontraindicirana med zdravljenjem s ketokonazolom, in lahko povzročijo morebitno smrtno nevarne neželene učinke:

- zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki jih presnavlja CYP3A4 (npr. simvastatin, atorvastatin in lovastatin), zaradi povečanega tveganja mišičnoskeletne toksičnosti, vključno z rabdomiolizo,
- eplerenon zaradi povečanega tveganja hiperkaliemije in hipotenzije,
- učinkovine, katerih koncentracija v plazmi se lahko poveča in ki imajo potencial za podaljšanje intervala QT: metadon, dizopiramid, kinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan), ranolazin, mizolastin, halofantrin,
- dabigatran zaradi povečanega tveganja krvavitve,
- triazolam, peroralni midazolam in alprazolam zaradi potenciala za podaljšano ali povečano sedacijo ter respiratorno depresijo,
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin in metilergometrin (metilergonovin)) zaradi povečanega tveganja ergotizma in drugih resnih vazospastičnih neželenih učinkov,
- lurasidon,
- kvetiapin zaradi povečanega tveganja toksičnosti,
- telitromicin in klaritromicin pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zaradi povečanega tveganja hepatotoksičnosti in podaljšanja intervala QT,
- felodipin, nizoldipin zaradi povečanega tveganja edema in kongestivnega srčnega popuščanja,
- kolhicin pri bolnikih z ledvično okvaro zaradi povečanega tveganja hudih neželenih učinkov,
- irinotekan zaradi spremembe presnove tega zdravila,
- everolimus, sirolimus (imenovan tudi rapamicin) zaradi povečanja koncentracij teh zdravil v plazmi,
- vardenafil pri moških, starejših od 75 let, zaradi povečanega tveganja neželenih učinkov,
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) zaradi povečanega tveganja neželenih učinkov,
- fesoterodin in solifenacin pri bolnikih z ledvično okvaro,
- tolvaptan, ki se uporablja za specifično bolezen, imenovano »sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona«.

Zgornji seznam morda ne vsebuje vseh snovi, ki bi lahko medsebojno delovale s ketokonazolom in povzročile morebitne smrtno nevarne reakcije.

Zdravila, ki vplivajo na absorpcijo ketokonazola

Zdravila, ki vplivajo na želodčno kislost, poslabšajo absorpcijo ketokonazola (glejte poglavje 4.4).

Učinki drugih zdravil na presnovo ketokonazola

Ketokonazol se večinoma presnavlja prek citokroma CYP3A4.

Zdravila, ki inducirajo encime, kot so rifampicin, rifabutin, karbamazepin, isoniazid, nevirapin, mitotan in fenitoin, lahko pomembno zmanjšajo biološko uporabnost ketokonazola. Uporaba ketokonazola z močnimi induktorji encimov ni priporočljiva.

Močni zaviralci CYP3A4 (npr. protivirusna zdravila, kot so ritonavir, z ritonavirjem okrepljeni darunavir in z ritonavirjem okrepljeni fosamprenavir) lahko povečajo biološko uporabnost ketokonazola, zato je treba ta

zdravila uporabljati previdno, kadar se dajejo sočasno s ketokonazolom, pri bolnikih pa je treba skrbno spremljati znake ter simptome adrenalne insuficience. Skladno s tem je treba prilagoditi odmerke ketokonazola.

Učinki ketokonazola na presnovo drugih zdravil

- Ketokonazol je močan zaviralec CYP3A4 in lahko zavira presnovo zdravil, ki se presnavljajo s tem encimom. To lahko poveča in/ali podaljša njihove učinke, vključno z neželenimi učinki.
- Podatki *in vitro* kažejo, da je ketokonazol zaviralec CYP1A2, encimov CYP 2A6 in 2E1 pa ne zavira pomembno. Zaviranja CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 in 2D6 zaradi ketokonazola pri klinično pomembnih koncentracijah ni mogoče izključiti.
- Ketokonazol lahko zavira transport zdravil prek P-gp, kar lahko poveča koncentracijo teh zdravil v plazmi.
- Ketokonazol je v študijah *in vitro* zaviral BCRP (protein odpornosti proti raku dojke; Breast Cancer Resistance Protein). Podatki o zaviranju kažejo, da na sistemski ravni pri zelo velikih koncentracijah ketokonazola tveganja za medsebojno delovanje s substrati BCRP ni mogoče izključiti. Vendar je lahko ketokonazol v klinično pomembnih koncentracijah zaviralec BCRP na črevesni ravni. Glede na hitro absorpcijo ketokonazola je treba uporabo substratov BCRP prestaviti na 2 uri po zaužitju ketokonazola.

Preglednica 1: Medsebojno delovanje in priporočila za sočasno uporabo

Interakcije med ketokonazolom in drugimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (povečanje je označeno kot »↑«, zmanjšanje kot »↓«, odsotnost spremembe pa kot »↔«). Stopnje spodaj navedenih interakcij niso absolutne vrednosti in so lahko odvisne od odmerka ketokonazola, tj. o mnogih rezultatih so poročali po odmerku ketokonazola 200 mg, zato se lahko pri večjem odmerku in/ali krajšem presledku odmerjanja pričakuje močnejša interakcija. Spodnji seznam morda ne vsebuje vseh interakcij med ketokonazolom in drugimi zdravili.

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|--|--|--|
| Opioidni anestetik | | |
| Metadon | Morebitno ↑ koncentracij metadona v plazmi. | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja resnih kardiovaskularnih dogodkov, vključno s podaljšanjem intervala QT in torsade de pointes, ali respiratorne depresije ali depresije osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.3). |
| Buprenorfin i.v. in sublingvalno | Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5-krat C _{max} : ↑ 1,7-krat | Skrbno spremljanje. Odmerek buprenorfina je treba prilagoditi. |
| Alfentanil, fentanil | Morebitno ↑ koncentracij alfentanila in fentanila v plazmi. | Priporočljivo je skrbno spremljanje neželenih učinkov (respiratorne depresije, sedacije). Morda bo potrebno zmanjšati odmerek alfentanila in fentanila. |
| Oksikodon | Opazili so ↑ koncentracij oksikodona v plazmi. | Skrbno spremljanje. Odmerek oksikodona bo morda treba prilagoditi. |
| Antiarritmiki | | |
| Dizopiramid Kinidin | Morebitno ↑ koncentracij dizopiramida in kinidina v plazmi. | Kontraindicirano zaradi tveganja resnih kardiovaskularnih dogodkov, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavje 4.3). |
| Dronedaron | Večkratni odmerki 200 mg ketokonazola na dan so povzročili 17-kratno povečanje izpostavljenosti dronedaronu. | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|---|--|---|
| Digoksin | Morebitno ↑ koncentracij digoksina v plazmi. | Priporočljivo je skrbno spremljanje ravni digoksina. |
| Antikoagulanti in antitrombotiki | | |
| Dabigatran | Dabigatran: AUC: ↑ 2,6-krat C _{max} : ↑ 2,5-krat | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja krvavitve (glejte poglavje 4.3). |
| Rivaroksaban | Rivaroksaban: AUC: ↑ 2,6-krat C _{max} : ↑ 1,7-krat | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja krvavitve. |
| Apiksaban | Apiksaban AUC: ↑ 2-krat C _{max} : ↑ 1,6-krat | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja krvavitve. |
| Cilostazol | Cilostazol: AUC: ↑ 2,2-krat Skupna farmakološka dejavnost cilostazola se poveča za 35 %, če se uporablja sočasno s ketokonazolom. | Skrbno spremljanje. V kombinaciji s ketokonazolom se priporoča odmerek cilostazola 50 mg dvakrat na dan. |
| Varfarin in druga kumarinu podobna zdravila | Morebitno ↑ koncentracij varfarina v plazmi. | Skrbno spremljanje. Priporočljivo je spremljanje INR (internacionalnega normaliziranega razmerja). |
| Edoksaban | AUC: ↑ 1,8-krat C _{max} : ↑ 1,8-krat | Odmerek edoksabana je treba zmanjšati pri sočasni uporabi; glejte SmPC za edoksaban. |
| Antikonvulzivi | | |
| Karbamazepin Fenitoin | Morebitno ↑ koncentracij karbamazepina in fenitoina v plazmi. Pričakovano je morebitno ↓ koncentracij ketokonazola v plazmi. (indukcija encima CYP3A) | Ni priporočljivo. (Glejte tudi »Učinki drugih zdravil na presnovo zdravila Ketokonazol HRA«.) |
| Antidiabetiki | | |
| Repaglinid | Repaglinid: AUC: ↑ 1,2-krat C _{max} : ↑ 1,2-krat | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka repaglinida. |
| Saksagliptin | Saksagliptin: AUC: ↑ 2,5-krat C _{max} : ↑ 1,6-krat Povezano z zmanjšanjem ustrežajočih vrednosti za aktivni presnovek. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka saksagliptina. |
| Tolbutamid | Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7-krat | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka tolbutamida. |
| Zdravila za zdravljenje okužb | | |
| Rifabutin Rifampicin Izoniazid | Morebitno ↑ koncentracij rifabutina v plazmi. Pričakovano je morebitno ↓ koncentracij ketokonazola v plazmi. (indukcija encima CYP3A4) | Ni priporočljivo. (Glejte tudi »Učinki drugih zdravil na presnovo zdravila Ketokonazol HRA«.) |
| Telitromicin Klaritromicin | Telitromicin: AUC: ↑ 2-krat | Ni priporočljivo. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|---|---|---|
| | C _{max} : ↑ 1,5-krat Morebitno ↑ koncentracij klaritromicina v plazmi. | Kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zaradi tveganja podaljšanja intervala QT in resnih jetrnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.3). |
| Izavukonazol | AUC: ↑ 5-krat C _{max} : ↑ 1,1-krat | Ni priporočen zaradi povečanega tveganja neželenih reakcij izavukonazola; glejte SmPC za izavukonazol. |
| Prazikvantel | Opazili so ↑ koncentracij prazikvantela v plazmi. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka prazikvantela. |
| Zdravila proti migreni | | |
| Alkaloidi ergot, kot so dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin) | Morebitno ↑ koncentracij alkaloidov ergot v plazmi. | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja ergotizma in drugih resnih vazospastičnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.3). |
| Eletriptan | Eletriptan: AUC: ↑ 5,9-krat C _{max} : ↑ 2,7-krat | Ni priporočljivo. |
| Zdravila z delovanjem na novotvorbe | | |
| Irinotekan | Irinotekan: AUC: ↑ 2,1-krat | Kontraindicirano zaradi spremembe presnove tega zdravila (glejte poglavje 4.3). |
| Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Kabozantinib | Sunitinib: AUC: ↑ 1,5-krat C _{max} : ↑ 1,5-krat Lapatinib: AUC: ↑ 3,6-krat Nilotinib: AUC: ↑ 3,0-krat Erlotinib: AUC: ↑ 1,9-krat C _{max} : ↑ 1,7-krat Dasatinib: Opazili so ↑ koncentracij dasatiniba v plazmi. Dabrafenib AUC: ↑ 1,7-krat C _{max} : ↑ 1,3-krat Kabozantinib AUC: ↑ 1,4-krat C _{max} : ↔ | Ni priporočljivo zaradi tveganja povečane izpostavljenosti tem zdravilom in podaljšanja intervala QT. |
| Ibrutinib | Ibrutinib: AUC: ↑ 24-krat C _{max} : ↑ 29-krat | Ni priporočljivo zaradi povečanja toksičnosti, povezane z ibrutinibom. |
| Krizotinib | Krizotinib AUC: ↑ 3,2-krat C _{max} : ↑ 1,4-krat | Ni priporočljivo zaradi tveganja podaljšanja intervala QT in hudih neželenih učinkov na jetra. Pri sočasni uporabi je potrebno spremljanje podaljšanja intervala QT. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|--|---|---|
| Bortezomib Busulfan Docetaksel Imatinib Kabazitaksel | Bortezomib: AUC:↑ 1,4-krat Imatinib: AUC:↑ 1,4-krat C _{max} :↑ 1,3-krat Opazili so ↑ koncentracij docetaksela v plazmi. Morebitno ↑ koncentracij busulfana v plazmi. Kabazitaksel AUC:↑ 1,3-krat | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka posameznih zdravil. |
| Paklitaksel | Paklitaksel: Pri koncentratu paklitaksela niso opazili nobene spremembe v plazmi. Z nanodelci, ki se vežejo na albumin, niso izvedli nobenih študij. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka paklitaksela. |
| Vinkristin, vinblastin (alkaloidi rožnatega zimzelena) | Morebitno ↑ koncentracij alkaloidov rožnatega zimzelena v plazmi. | Skrbno spremljanje, saj lahko povzroči zgodnji pojav in/ali povečano resnost neželenih učinkov. |
| Antipsihotiki, anksiolitiki in hipnotiki | | |
| Triazolam Alprazolam Midazolam, peroralni | AUC:opazili so ↑. C _{max} :opazili so ↑. | Kontraindicirano zaradi tveganja morebitno podaljšane ali povečane sedacije in respiratorne depresije (glejte poglavje 4.3). |
| Lurasidon | Lurasidon: AUC:↑ 9-krat C _{max} :↑ 6-krat | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.3). |
| Pimozid | Morebitno ↑ koncentracij pimozida v plazmi. | Kontraindicirano zaradi tveganja resnih kardiovaskularnih dogodkov, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavje 4.3). |
| Sertindol | Morebitno ↑ koncentracij sertindola v plazmi. | Kontraindicirano zaradi tveganja podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.3). |
| Kvetiapin | Kvetiapin: AUC:↑ 6,2-krat C _{max} :↑ 3,4-krat | Kontraindicirano, saj lahko povzroči s kvetiapihom povezano toksičnost (glejte poglavje 4.3). |
| Haloperidol | Morebitno ↑ koncentracij haloperidola v plazmi. | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja podaljšanja intervala QT in ekstrapiramidnih simptomov. Morda bo potrebno zmanjšati odmerek haloperidola. |
| Reboksetin | Reboksetin: AUC:↑ 1,5-krat pri obeh enantiomerih | Ni priporočljivo zaradi ozkega terapevtskega okna reboksetina. |
| Midazolam, i.v. | Midazolam: AUC:↑ 1,6-krat | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka i.v. midazolama. |
| Buspiron | Morebitno ↑ koncentracij buspirona v plazmi. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka buspirona. |
| Aripiprazol | Aripiprazol: AUC:↑ 1,6-krat | Skrbno spremljanje. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|---|--|--|
| | C_{max} : ↑ 1,4-krat | Odmerek aripiprazola je treba zmanjšati na približno polovico predpisanega odmerka. |
| Risperidon | Morebitno ↑ vrednosti AUC risperidona. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka risperidona. |
| Protivirusna zdravila | | |
| Sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan) | Sakvinavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Ketokonazol: AUC: ↑ 2,7-krat C_{max} : ↑ 1,5-krat (Ritonavir zavira encim CYP3A.) | Kontraindicirano zaradi tveganja podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.3). |
| Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) | Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2-krat C_{max} : ↑ 1,7-krat Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3-krat C_{max} : ↔ Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1-krat C_{max} : ↑ 1,1-krat $t_{1/2}$: ↑ 4-krat | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.3). |
| Nevirapin | Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28-krat C_{max} : ↓ 0,56-krat Nevirapin: ravni v plazmi: ↑ 1,15–1,28-krat v primerjavi z zgodovinskimi kontrolami (indukcija encima CYP3A) | Ni priporočljivo. |
| Maravirok | Maravirok: AUC: ↑ 5-krat C_{max} : ↑ 3,4-krat | Skrbno spremljanje. Odmerek maraviroka je treba zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan. |
| Indinavir | Indinavir (600 mg trikrat na dan): AUC=0,8-krat C_{min} : ↑ 1,3-krat (glede na samostojen indinavir 800 mg trikrat na dan) | Skrbno spremljanje. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka indinavirja na 600 mg vsakih 8 ur. |
| Ritonavir | Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4-krat C_{max} : ↑ 1,6-krat (zaviranje encima CYP3A) | Pri sočasni uporabi z ritonavirjem, odmerjanim kot protivirusnim zdravilom ali farmakokinetičnim ojačevalcem, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ketokonazola. (Glejte tudi »Učinki drugih zdravil na presnovo zdravila Ketokonazol HRA«.) |
| Alfaadrenergični antagonisti | | |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|--|---|---|
| Nadolol | Opazili so ↑ koncentracij nadolola v plazmi. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka nadolola. |
| Blokatorji kalcijevih kanalčkov | | |
| Felodipin Nizoldipin | AUC: opazili so ↑. C _{max} : opazili so ↑. | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja edema in kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.3). |
| Drugi dihidropiridini Verapamil | Morebitno ↑ koncentracij teh zdravil v plazmi. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka dihidropiridinov in verapamila. |
| Kardiovaskularna zdravila, razno | | |
| Ranolazin | Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 do 3,9-krat | Kontraindicirano zaradi potenciala za resne kardiovaskularne dogodke, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavje 4.3). |
| Bosentan | Bosentan: AUC: ↑ 2-krat C _{max} : ↑ 2-krat | Ni priporočljivo zaradi potenciala za jetrno toksičnost (glejte poglavje 4.3). |
| Aliskiren | Aliskiren: AUC: ↑ 1,8-krat | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka aliskirena. |
| Diuretiki | | |
| Eplerenon | Eplerenon: AUC: ↑ 5,5-krat | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja hiperkaliemije in hipotenzije (glejte poglavje 4.3). |
| Zdravila za bolezni prebavil | | |
| Aprepitant | Aprepitant: AUC: ↑ 5-krat | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka aprepitanta. |
| Domperidon | Domperidon: AUC: ↑ 3,0-krat C _{max} : ↑ 3,0-krat | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja podaljšanja intervala QT. |
| Naloksegol | Naloksegol AUC ↑ 12,9-krat C _{max} ↑ 9,6-krat | Ni priporočljivo. |
| Imunosupresivna zdravila | | |
| Everolimus Sirolimus (rapamicin) | Everolimus: AUC: ↑ 15,3-krat C _{max} : ↑ 4,1-krat Sirolimus (rapamicin): AUC: ↑ 10,9-krat C _{max} : ↑ 4,4-krat | Kontraindicirano zaradi velikega povečanja koncentracij teh zdravil (glejte poglavje 4.3). |
| Temsirolimus Takrolimus Ciklosporin Budezonid Ciklezonid | Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Aktivni presnovek ciklezonida: AUC: ↑ 3,5-krat Preostala zdravila | Ni priporočljivo, razen če je nujno. Morda bosta potrebna skrbno spremljanje in prilagoditev odmerka teh zdravil. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|---|---|---|
| | Opazili so ↑ koncentracij teh zdravil v plazmi. | |
| Deksametazon, flutikazon, metilprednizolon | Morebitno ↑ koncentracij teh zdravil v plazmi. | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka teh zdravil. |
| Zdravila za zniževanje ravni lipidov | | |
| Lovastatin, simvastatin, atorvastatin* | Morebitno ↑ koncentracij teh zdravil v plazmi. | Kontraindicirano zaradi povečanega tveganja mišičnoskeletne toksičnosti, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3). |
| Zdravila za zdravljenje dihal | | |
| Salmeterol | Salmeterol: AUC: ↑ 15-krat C _{max} : ↑ 1,4-krat | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja podaljšanja intervala QT. |
| Urološka zdravila | | |
| Fesoterodin Tolterodin Solifenacin | Aktivni presnovek fesoterodina: AUC: ↑ 2,3-krat C _{max} : ↑ 2,0-krat Solifenacin: AUC: ↑ 3,0-krat Opazili so ↑ koncentracij tolterodina v plazmi. | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja podaljšanja intervala QT. Fesoterodin in solifenacin sta kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3). |
| Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5) | | |
| Sildenafil Tadalafil Vardenafil | Tadalafil: AUC: ↑ 4-krat C _{max} : ↑ 1,2-krat Vardenafil: AUC: ↑ 10-krat C _{max} : ↑ 4-krat Morebitno ↑ koncentracij sildenafil v plazmi. | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja neželenih učinkov. Vardenafil je kontraindiciran pri moških, starejših od 75 let (glejte poglavje 4.3). |
| Drugo | | |
| Tolvaptan | Opazili so ↑ koncentracij tolvaptana v plazmi. | Kontraindicirano zaradi povečanja koncentracij v plazmi (glejte poglavje 4.3). |
| Mizolastin Halofantrin | Morebitno ↑ koncentracij teh zdravil v plazmi. | Kontraindicirano zaradi potenciala za resne kardiovaskularne dogodke, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavje 4.3). |
| Kolhicin | Opazili so ↑ koncentracij kolhicina v plazmi. | Ni priporočljivo zaradi morebitnega povečanja s kolhicinom povezane toksičnosti. Kontraindicirano pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3). |
| Cinakalcet | Cinakalcet: AUC: ↑ 2-krat C _{max} : ↑ 2-krat | Skrbno spremljanje. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka cinakalceta. |

| Zdravilo glede na terapevtsko področje | Pričakovan učinek na ravni zdravila | Priporočila za sočasno uporabo |
|--|--|---|
| Ebastin | Opazili so ↑ koncentracij ebastina v plazmi. | Ni priporočljivo zaradi povečanega tveganja podaljšanja intervala QT. |

* Rosuvastatin ni substrat CYP 3A4. Ketokonazol ni spremenil farmakokinetike rosuvastatina, zato ni verjetno, da bo sočasna uporaba ketokonazola in rosuvastatina povečala tveganje toksičnosti rosuvastatina. Drugi statini, ki niso substrati CYP3A4 (pravastatin in fluvastatin), se lahko uporabljajo sočasno s ketokonazolom.

Druge interakcije

Kadar se je ketokonazol dajal sočasno z alkoholom, so poročali o izjemnih primerih disulfiramu podobnih reakcij, za katere so značilni zardevanje, izpuščaj, periferni edem, navzea in glavobol. Vsi simptomi so popolnoma izginili v nekaj urah.

Sočasna uporaba ketokonazola in pasireotida ni priporočljiva, saj lahko ta kombinacija pri bolnikih z znanimi motnjami srčnega ritma podaljša interval QT.

Ni dokazov o medsebojnem delovanju ketokonazola in drugih zaviralcev steroidogeneze (tj. metirapona).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ketokonazola pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Predklinični podatki kažejo, da ketokonazol prehaja skozi posteljico in je teratogen. Ketokonazol je kontraindiciran med nosečnostjo in se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ker se ketokonazol izloča v mleko, matere med zdravljenjem z zdravilom Ketokonazol HRA ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale učinke na moške in ženske parametre razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ketokonazol ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na morebitno omotico in somnolenco (glejte poglavje 4.8) in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pojavi kateri koli od teh simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so adrenalna insuficienca, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, diareja, pruritus, izpuščaj in povišane ravni jetrnih encimov.

Najresnejši neželeni učinek je hepatotoksičnost, predvsem akutna hepatocelularna toksičnost, vendar se lahko kaže tudi s holestatsko poškodbo ali toksičnostjo mešanega vzorca. Med zdravljenjem je treba redno spremljati ravni AST, ALT, gama-GT, bilirubina in alkalne fosfataze (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Preglednica z neželenimi učinki

Varnost ketokonazola so ocenili na podlagi objavljene literature in uporabe ketokonazola kot antimikotika.

Spodaj navedeni neželeni učinki v preglednici 2 so razvrščeni glede na organske sisteme. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Incidenca neželenih učinkov in pomembnih laboratorijskih abnormalnosti, o katerih so pri odraslih in mladostnikih poročali v literaturi

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinek |
|---|-----------------------------------|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | občasni | trombocitopenija |
| Bolezni imunskega sistema | občasni | alergijska stanja, vključno z anafilaktičnim šokom, anafilaktoidno reakcijo, anafilaktično reakcijo in angioedemom |
| Bolezni endokrinega sistema | pogosti | adrenalna insuficienca |
| Presnovne in prehranske motnje | neznana | intoleranca za alkohol, anoreksija, povečan apetit |
| Psihiatrične motnje | neznana | nespečnost, nervoznost |
| Bolezni živčevja | občasni neznana | glavobol, omotica, somnolenca povišan intrakranialni tlak (papiloedem, nabreklost fontanel), parestezija |
| Očesne bolezni | neznana | fotofobija |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | neznana | epistaksa |
| Bolezni prebavil | pogosti neznana | navzea, bolečina v trebuhu, bruhanje, diareja dispepsija, flatulenca, sprememba barve jezika, suha usta, disgevizija |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | zelo pogosti redki | nenormalne preiskave delovanja jeter resna hepatotoksičnost, vključno z zlatenico, hepatitisom, jetrno nekrozo, jetrno cirozo, jetrno odpovedjo, vključno s primeri, ki zahtevajo transplantacijo ali povzročijo smrt |
| Bolezni kože in podkožja | pogosti občasni neznana | pruritus, izpuščaj urtikarija, alopecija občutljivost na svetlobo, multififormni eritem, dermatitis, eritem, kseroderma |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | neznana | mialgija, artralgijska |
| Motnje reprodukcije in dojk | neznana | motnje menstruacije, azoospermija, erektilna disfunkcija, ginekomastija |

| | | |
|---|--------------------------------------|---|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | občasni zelo redki neznana | astenija pireksija periferni edem, splošno slabo počutje, vročinski oblivi |
| Preiskave | zelo pogosti občasni neznana | povišanje ravni jetrnih encimov zmanjšano število trombocitov prehodno zmanjšanje koncentracije testosterona |

Opis izbranih neželenih učinkov

Hepatotoksičnost

Resna jetrna toksičnost, ki jo povzroča zdravljenje s ketokonazolom, je redka (1/15.000). Akutno hepatocelularno poškodbo so opazili predvsem v obliki holestatske poškodbe ali toksičnosti z mešanim vzorcem. O smrtnih primerih so poročali predvsem, kadar se je zdravljenje nadaljevalo kljub povišanju ravni jetrnih encimov. Povišanje ravni jetrnih encimov ($\leq 5N$ in $> 5N$), ki se je večinoma pojavilo v prvih 6 mesecih zdravljenja, so opazili pri ~13,5 % oziroma ~2,5 % bolnikov. Ravni jetrnih encimov so se vrnile na normalne v 2 do 12 tednih po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja s ketokonazolom. Hepatotoksičnost kot kaže ni odvisna od odmerka. Pred uvedbo zdravljenja s ketokonazolom je treba upoštevati vse morebitne s hepatotoksičnostjo povezane dejavnike in odkriti nenormalne ravni jetrnih encimov. Ketokonazol se ne sme uporabiti, če so ravni jetrnih encimov višje od dvakratne zgornje meje normalnih vrednosti ali v kombinaciji z drugimi hepatotoksičnimi zdravili. V prvem mesecu zdravljenja je treba jetrne encime spremljati enkrat na teden, potem pa 6 mesecev enkrat na mesec. Če se ugotovi povišanje ravni jetrnih encimov, ki je manjše od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba izvajati skrbnejše spremljanje delovanja jeter, dnevni odmerek pa zmanjšati za vsaj 200 mg. Če se ravni jetrnih encimov zvišajo na več kot trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, je treba jemanje ketokonazola takoj prekiniti in ga ni dovoljeno ponovno uvesti zaradi tveganja resne jetrne toksičnosti.

Adrenalna insuficienca

Adrenalna insuficienca se lahko pojavi pri bolnikih, ki prejemajo ketokonazol brez nadomeščanja kortikosteroidov (režim samo z zaviranjem) ali pri katerih je nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi nezadostno (režim z zaviranjem in nadomeščanjem). Bolnike spremljajte in jih poučite o znakih ter simptomih, povezanih s hipokortizolizmom (npr. šibkost, utrujenost, anoreksija, navzea, bruhanje, hipotenzija, hiperkaliemija, hiponatriemija, hiperkaliemija ali hipoglikemija). Adrenalno insuficienco je mogoče ugotoviti z rednimi kliničnimi ocenami in spremljanjem ravni kortizola v plazmi/serumu ali slini. Če pride do adrenalne insuficienca, je treba uporabo zdravila Ketokonazol HRA začasno prekiniti ali zmanjšati njegov odmerek in po potrebi dodati nadomestno zdravljenje s kortikosteroidi.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih je lahko pogostnost hepatotoksičnosti večja kot pri odraslih. V literaturi se je pri dveh od 24 pediatričnih bolnikov, zdravljenih s ketokonazolom, razvila huda hepatotoksičnost. Pri 14-letni deklici, ki se je zaradi Cushingovega sindroma zdravila z 200 mg ketokonazola dvakrat na dan, so se pojavili zlatenica, povišana telesna temperatura, anoreksija, navzea in bruhanje. Uporabo ketokonazola so prekinili, vendar se je njeno stanje hitro slabšalo in je umrla. Pri 17-letni deklici, ki se je zaradi adrenalnega karcinoma z jetrno metastazo zdravila z 1200 mg ketokonazola/dan, so po 22 dneh ugotovili spremenjene vrednosti preiskav delovanja jeter. Po prekinitvi ketokonazola so se ravni jetrnih encimov v 3 tednih vrnile na normalne (poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za ketokonazol ni znanega antidota. Največji odmerek, ki se je uporabil za zdravljenje Cushingovega sindroma, je bil 1600 mg/dan.

Zdravljenje nenamerne prevelikega odmerjanja vključuje podporne ukrepe. V prvi uri po zaužitju se lahko opravi izpiranje želodca. Uporabi se lahko medicinsko oglje, če je primerno.

Če znaki kažejo na adrenalno insuficienco, je treba poleg splošnih ukrepov za izločanje zdravila in zmanjšanje absorpcije takoj uporabiti tudi 100-miligramski odmerek hidrokortizona skupaj z infundiranjem fiziološke raztopine ter glukoze. Potrebno bo pozorno spremljanje: nekaj dni je treba spremljati krvni tlak ter ravnovesje tekočine in elektrolitov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: KORTIKOSTEROIDI ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE, Antikortikosteroidi, oznaka ATC: H02CA03.

Mehanizem delovanja

Ketokonazol je zaviralec steroidogeneze. Ketokonazol je imidazolni derivat, ki je močan zaviralec sinteze kortizola, saj je zmožen zavirati več encimov citokroma P450 v nadledvičnih žlezah. Ketokonazol primarno zavira dejavnost 17 α -hidroksilaze pa tudi korake 11-hidroksilacije, pri večjih odmerkih pa zavira holesterol-monooksigenazo. Ketokonazol je torej zaviralec sinteze kortizola in aldosterona. Ketokonazol je prav tako močan zaviralec sinteze androgenov, saj zavira dejavnost C17-20-laze v nadledvičnih žlezah in Leydigovih celicah.

Poleg zaviralnega učinka na nadledvične žleze ima lahko ketokonazol neposredne učinke tudi na kortikotropne tumorske celice pri bolnikih s Cushingovo boleznijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost ketokonazola pri zdravljenju Cushingovega sindroma zaradi vseh vzrokov so opisali v več objavljenih retrospektivnih študijah, pregledih zdravniških kartotek in poročilih o primerih. Pri ocenjevanju učinkovitosti zdravljenja so upoštevali nadzor ravni kortizola v serumu/plazmi ali urinu in oceno kliničnih simptomov Cushingovega sindroma. S ketokonazolom so zdravili več kot 800 bolnikov, pri čemer sta bila trajanje in način zdravljenja različna. Približno 200 bolnikov so zdravili več kot 6 mesecev, nekatere izmed njih pa več let.

Ravni prostega kortizola v urinu so se normalizirale pri približno 50 % bolnikov, zdravljenih s ketokonazolom. Delež odziva je bil med 43 in 80 %, kar je bilo odvisno od študij in meril za opredelitev odziva. Pri približno 75 % bolnikih je bilo znižanje ravni prostega kortizola v urinu več kot 50-odstotno v primerjavi z ravnimi pred zdravljenjem.

Kombinirano zdravljenje

Ketokonazol se je uporabil kot monoterapija in v kombinaciji z drugimi zdravili, večinoma metiraponom, pri bolnikih s hujšo boleznijo ali bolnikih, ki se niso popolnoma odzivali na eno učinkovino ali ki so potrebovali zmanjšanje odmerka vsaj enega od zdravil zaradi izboljšanja tolerance. Ketokonazol se je uporabil tudi skupaj z drugimi oblikami zdravljenja, vključno s kirurškim posegom in obsevanjem hipofize. Na splošno so pokazali, da je ketokonazol učinkovito zdravilo za normalizacijo ravni kortizola pri Cushingovem sindromu zaradi vseh vzrokov. Zdravljenje s ketokonazolom je lahko dolgotrajno, če ga bolnik prenaša.

Pojav uhajanja

Pri približno 10 do 15 % bolnikov, zdravljenih s ketokonazolom, so opazili »pojav uhajanja«, kar nadalje podpira potrebo po dolgotrajnem kliničnem in biokemijskem spremljanju teh bolnikov. Če pride do tega

pojava, bo morda potrebno dodatno povečanje odmerka, da se bodo ravni kortizola vzdrževale znotraj normalnih vrednosti.

Uporaba pri Cushingovi bolezni

V literaturi so na voljo podatki za 535 bolnikov s Cushingovo boleznijo, zdravljenih s ketokonazolom, in 13 poročil o posameznih primerih. V retrospektivni študiji, opravljeni v več francoskih ustanovah, so med letoma 1995 in 2012 spremljali 200 bolnikov s Cushingovo boleznijo. Ob zadnjem obisku je bila bolezen pri 78 bolnikih (49,3 %) nadzorovana, pri 37 (23,4 %) delno nadzorovana z vsaj 50-odstotnim znižanjem ravni prostega kortizola v urinu (brez normalizacije), 43 bolnikov (27,2 %) pa je imelo nespremenjene ravni prostega kortizola v urinu. Ob zadnjem sledenju so se klinični znaki izboljšali pri 74/134 bolnikov (55,2 %), hipertenzija pri 36/90 bolnikov (40 %), hipokaliemija pri 10/26 bolnikov (38,4 %) in sladkorna bolezen pri 23/39 bolnikov (59 %).

Uporaba pri sindromu ektopične sekrecije adrenokortikotropnega hormona (ACTH)

Pregledali so podatke 91 bolnikov s sindromom ektopične sekrecije ACTH, zdravljenih s ketokonazolom, in 18 poročil o posameznih primerih. V kanadski študiji so od 12 za oceno primernih bolnikov (od 15) pri 10 bolnikih zaznali znižanje ravni prostega kortizola v urinu, vendar je samo pri petih prišlo do popolne normalizacije z uporabo odmerkov ketokonazola od 400 do 1200 mg/dan. Do kliničnega izboljšanja hipokaliemije, metabolične alkaloze, sladkorne bolezni in hipertenzije je prišlo tudi ob odsotnosti popolnega hormonskega odziva.

Uporaba pri od ACTH neodvisnem Cushingovem sindromu

V literaturi so na voljo podatki o 17 bolnikih z adrenalnimi tumorji in 2 bolnikih s primarno nodularno adrenokortikalno hiperplazijo (NAH), zdravljenih s ketokonazolom, ter 17 poročil o posameznih primerih bolnikov z benignimi ali malignimi tumorji ali NAH in 2 pediatričnih primerih McCune-Albrightovega sindroma. Po uvedbi zdravljenja so izboljšanje kliničnih simptomov opazili pri večini bolnikov. Pri bolnikih z adrenokortikalnim karcinomom, zdravljenih s ketokonazolom, pa je bilo izboljšanje hiperkortizolizma v nekaterih primerih omejeno.

Pediatrična populacija

V literaturi so na voljo podatki za 24 pediatričnih bolnikov z endogenim Cushingovim sindromom, zdravljenih s ketokonazolom, od katerih jih je bilo 16 starih več kot 12 let, 8 pa manj kot 12 let.

Zdravljenje pediatričnih bolnikov s ketokonazolom je pri večini omogočilo normalizacijo ravni prostega kortizola v urinu in klinično izboljšanje, vključno z izboljšanjem hitrosti rasti in delovanja spolnih žlez, normalizacijo krvnega tlaka, izboljšanjem značilnosti Cushingovega sindroma in izgubo telesne mase. Odmerki, ki so jih uporabili pri mladostnikih, starejših od 12 let, so bili podobni kot pri odraslih z endogenim Cushingovim sindromom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ketokonazol je šibka dvobazna učinkovina, zato za raztapljanje in absorpcijo potrebuje kislost. Povprečna največja koncentracija v plazmi, ki je približno 3,5 µg/ml, je bila dosežena v 1 do 2 urah po peroralnem zaužitju enkratnega 200-miligramskega odmerka skupaj z obrokom.

Vrednosti C_{max} in AUC se več kot sorazmerno povečata z odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja so pri dnevni odmerkih od 200 mg do 1200 mg poročali o povprečnih največjih koncentracijah od 1,7 µg/ml do 15,6 µg/ml.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi in vitro je približno 99-odstotna, predvsem na albuminsko frakcijo. Ketokonazol se obsežno porazdeli v tkiva, vendar samo zanemarljiv delež ketokonazola doseže cerebrospinalno tekočino.

Biotransformacija

Ketokonazol se obsežno presnavlja v veliko število neaktivnih presnovkov. Študije *in vitro* so pokazale, da je CYP3A4 glavni encim, vključen v presnovo ketokonazola.

Glavne ugotovljene presnovne poti so oksidacija in razpad imidazolnih ter piperazinskih obročev, oksidativna O-dealkilacija in aromatska hidroksilacija.

Ketokonazol je močan zaviralec CYP3A4 in P-gp. Spodbujanja lastne presnove pri ketokonazolu niso dokazali.

Izločanje

Izločanje iz plazme je dvofazno, pri čemer je razpolovni čas v prvih 10 urah 2 uri, potem pa 8 ur. Razpolovni čas ketokonazola se veča z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri odmerkih > 400 mg/dan so poročali o razpolovnem času od 3 do 10 ur. Približno 13 % odmerka se izloči z urinom, od tega je od 2 do 4 % nespremenjenega zdravila. Glavna pot izločanja je skozi žolč v črevesje.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki

Na podlagi omejenih podatkov so farmakokinetični parametri (AUC, C_{max} in razpolovni čas) ketokonazola za odmerke od 5 do 10 mg/kg/dan, kar ustreza približnim dnevnim odmerkom 200–800 mg, podobni pri pediatrični in odrasli populaciji.

Ledvična okvara

Farmakokinetika ketokonazola se ni pomembno razlikovala pri bolnikih z ledvično odpovedjo in zdravih preizkušancih.

Starejši bolniki

Opravili niso nobene uradne ocene učinka starosti na farmakokinetiko ketokonazola. Podatkov, ki bi kazali na potrebo po posebnem prilagajanju odmerka v tej populaciji, ni.

In vitro podatki kažejo, da je ketokonazol močan zaviralec prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 in OCT2, v manjši meri pa zavira tudi OAT1 in BSEP. Zaviranje teh različnih prenašalcev v klinično pomembnih koncentracijah ketokonazola ni mogoče izključiti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki profil ketokonazola so ugotovili na podlagi dolgotrajnih študij na podganah in psih.

Pri podganah so poročali o krhkih kosteh in zlomljenih okončinah, vendar tega niso opazili pri drugih živalskih vrstah.

Pri podganah in psih so opazili učinke na nadledvične in spolne žleze, kar je skladno s farmakološkim delovanjem ketokonazola.

Pri podganah in psih so po večkratnem dajanju ketokonazola poročali o povišanih ravneh jetrnih encimov in histoloških spremembah v jetrih, ki so vključevale od odmerka odvisno kopičenje lipofuscina v hepatocitih.

Elektrofiziološke študije so pokazale, da ketokonazol zavira hitro aktivacijsko komponento srčnega zapoznelega toka usmerjevalnih kalijevih kanalčkov, podaljša potencial delovanja in lahko podaljša interval QT. Vendar pri psih, ki so prejeli dnevne odmerke do 40 mg/dan 12 mesecev, niso zabeležili nobenih sprememb EKG.

Ketokonazol *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Vendar genotoksičnega potenciala za predlagan režim odmerjanja pri zdravljenju endogenega Cushingovega sindroma niso ustrezno določili. Ketokonazol ni kancerogen.

V študijah razmnoževanja je ketokonazol poslabšal plodnost pri samcih in samicah. Odmerki 25 mg/kg in večji so povzročili abnormalnosti sperme pri podganjih in pasjih samcih in zmanjšano plodnost pri podganah. Ketokonazol v odmerkih do 40 mg/kg ni imel nobenega učinka na plodnost podganjih samic, medtem ko so

odmerki 75 mg/kg in večji zmanjšali delež brejosti in število mest nidacije. Odmerka 80 in 160 mg/kg sta zavirala ovulacijo pri neodraslih podganah. Pri odmerkih ketokonazola 40 mg/kg/dan in večjih so ugotovili dokaze o embriotoksičnosti in teratogenosti pri podganah in kuncih. Opaženi teratogeni učinki so bile večinoma skeletne anomalije, vključno s palatoshizo, brahidaktilijo, ektrodaktilijo in sindaktilijo. Dajanje zdravila juvenilnim podganam, ki je trajalo 30 dni in se je začelo pri 21 dneh starosti, je upočasnilo nastop pubertete. Učinkov na razmnoževanje pri človeku ni mogoče izključiti.

Študije ³H-ketokonazola na brejih podganah in morskih prašičkih so pokazale, da ketokonazol prehaja skozi posteljico.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob
laktoza monohidrat
povidon
mikrokristalna celuloza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminija z 10 tabletami
Pakiranje vsebuje 60 tablet (6 pretisnih omotov s po 10 tabletami).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/965/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2014

Datum zadnjega podaljšanja: <DD. mesec LLLL>

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis | Do datuma |
|---|---------------------------|
| Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): večdržavni opazovalni register za zbiranje kliničnih podatkov o bolnikih s Cushingovim sindromom, izpostavljenih ketokonazolu (po možnosti z uporabo obstoječega evropskega registra o Cushingovem sindromu (ERCUSYN), kadar je to mogoče), za ocenitev vzorcev uporabe zdravila ter dokumentiranje varnosti (npr. hepatotoksičnost, podaljšanje intervala QT) in učinkovitosti ketokonazola. | Letno sporočanje podatkov |

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ketokonazol HRA 200 mg tablete
ketokonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg ketokonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francija

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/965/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ketokonazol HRA

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ketokonazol HRA 200 mg tablete
ketokonazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HRA Pharma Rare Diseases

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ketokonazol HRA 200 mg tablete ketokonazol

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ketokonazol HRA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ketokonazol HRA
3. Kako jemati zdravilo Ketokonazol HRA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ketokonazol HRA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ketokonazol HRA in za kaj ga uporabljamo

Ketokonazol HRA je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino ketokonazol z antikortikosteroidnim delovanjem. Uporablja se za zdravljenje endogenega Cushingovega sindroma (ko telo proizvaja preveč kortizola) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

Cushingov sindrom povzroča čezmerna tvorba hormona, imenovanega kortizol, ki ga proizvaja nadledvična žleza. Zdravilo Ketokonazol HRA zavira dejavnost encimov, odgovornih za sintezo kortizola, kar posledično zmanjša čezmerno tvorbo kortizola v telesu in izboljša simptome Cushingovega sindroma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ketokonazol HRA

Ne jemljite zdravila Ketokonazol HRA

- če ste alergični na ketokonazol in/ali katero koli imidazolno antimikotično zdravilo in/ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate težave z jetri;
- če ste noseči;
- če dojite;
- če ste v preteklosti imeli nereden srčni utrip;
- če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:
 - nekatera zdravila za zniževanje ravni holesterola v krvi: simvastatin, atorvastatin, lovastatin,
 - nekatera zdravila za srce: eplerenon, dronedaron, dizopiramid, felodipin, nizoldipin, ranolazin,
 - nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje malarije: kinidin, halofantrin,
 - nekatera zdravila, ki se uporabljajo pri hudih duševnih motnjah in hudi depresiji: pimozid, sertindol, lurasidon, kvetiapin,

- nekatera zdravila, ki se uporabljajo pri alergijah: mizolastin,
- dabigatran – zdravilo za preprečevanje tvorbe krvnih strdkov,
- nekatera zdravila proti nespečnosti in tesnobi: triazolam, alprazolam, midazolam (peroralni),
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo pri napadih migrene: dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin in metilergometrin (metilergonovin),
- nekatera zdravila proti raku: irinotekan, everolimus,
- sirolimus: uporablja se za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice,
- tolvaptan, ki se uporablja pri posebni bolezni, imenovani »sindrom nezadostnega izločanja antidiuretskega hormona«,
- vardenafil pri moških, starejših od 75 let – zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških,
- nekatera zdravila za zdravljenje HIV: sakvinavir/ritonavir, sakvinavir,
- nekatera zdravila za zdravljenje dolgotrajnega (kroničnega) hepatitisa C (nalezljive bolezni, ki prizadene jetra in jo povzroča virus hepatitisa C): paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)
- metadon: zdravilo za zdravljenje odvisnosti od drog,
- pri bolnikih z ledvičnimi motnjami:
 - kolhicin: zdravilo za zdravljenje protina (putike),
 - fesoterodin in solifenacin: zdravili za zdravljenje simptomov čezmerno dejavnega sečnega mehurja,
 - telitromicin in klaritromicin: zdravili za zdravljenje okužb.

Ne jemljite zdravila Ketokonazol HRA, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila Ketokonazol HRA posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ketokonazol HRA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Jetrna bolezen

Če ste v preteklosti že imeli jetrno bolezen, se posvetujte z zdravnikom. Zaradi tveganja resne toksičnosti za jetra bodo pri vas redno opravljali preiskave jetrnih encimov: pred začetkom zdravljenja, enkrat na teden v prvem mesecu po uvedbi zdravila Ketokonazol HRA in potem 6 mesecev enkrat na mesec. Če vam bo za tem zdravnik še povečal dnevni odmerek ketokonazola, bo preiskave jetrnih encimov znova preveril. **Če se ne počutite dobro ali imate simptome, kot so pomanjkanje apetita, slabost, bruhanje, utrujenost, zlatenica, bolečina v trebuhu ali temen urin, morate prekiniti zdravljenje in se takoj posvetovati z zdravnikom.**

Poseben režim odmerjanja

Če ob zdravljenju z zdravilom Ketokonazol HRA sočasno prejimate nadomestno zdravljenje z glukokortikoidom, vas mora zdravnik poučiti, kako prilagoditi odmerek glukokortikoida pri nadomestnem zdravljenju, če ste izpostavljeni stresu, prestajate kirurški poseg ali imate okužbo. Poleg tega morate prejeti kartico za nujne primere in komplet z glukokortikoidom za nujne primere.

Delovanje nadledvične žleze

Pri vas bodo redno spremljali delovanje nadledvične žleze, saj je to standardna oskrba pri spremljanju zdravljenja Cushingovega sindroma in ker se lahko med zdravljenjem pojavi nezadostno delovanje nadledvične žleze (adrenalna insuficienca). Takoj se posvetujte z zdravnikom, če imate simptome, kot so šibkost, utrujenost, pomanjkanje apetita, slabost, bruhanje ali nizek krvni tlak.

Srčna bolezen

Zdravilo Ketokonazol HRA lahko spremeni srčni utrip, kar je lahko resno. **Takoj se posvetujte z zdravnikom, če imate med zdravljenjem palpitacije ali nereden srčni utrip.**

Sočasne vnetne/avtoimunske motnje

Obvestite zdravnika, če imate avtoimunske motnje, saj to zahteva skrben nadzor.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni priporočljivo pri otrocih mlajših od 12 let, zaradi nezadostnih podatkov pri teh bolnikih.

Druga zdravila in zdravilo Ketokonazol HRA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. **Nekaterih zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom Ketokonazol HRA (glejte poglavje 2).** Če zdravilo Ketokonazol HRA jemljete sočasno z drugimi zdravili, se za več informacij obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Zdravila, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Ketokonazol HRA, vključujejo:

- pasireotid, drugo zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje podvrste Cushingovega sindroma, saj lahko povzroči hude neželene učinke pri bolnikih s srčnimi motnjami;
- zdravila, ki se zaužijejo skozi usta in preprečujejo nastajanje krvnih strdkov: rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, cilostazol, varfarin in druge kumarinu podobne učinkovine;
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, kot so maravirok, indinavir, nevirapin, ritonavir;
- nekatera zdravila za zdravljenje raka, kot so alkaloidi rožnatega zimzelena, busulfan, docetaksel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, borteomib, paklitaksel, vinkristin, vinblastin, kabozantinib, dabrafenib, kabazitaksel, krizotinib in ibrutinib;
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb: rifabutin, telitromicin, rifampicin, izoniazid, klaritromicin, izavukonazol;
- nekateri antiidiabetiki: repaglinid, saksagliptin, tulbutamid;
- nekatera zdravila za zdravljenje duševnih motenj: buspiron, aripiprazol, haloperidol, reboksetin, risperidon;
- nekatera zdravila za srce: verapamil, digoksin, nadolol, aliskiren;
- nekateri antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin;
- nekateri glukokortikoidi, kot so budezonid, flutikazon, deksametazon, metilprednizolon, ciklezonid;
- nekatera močna protibolečinska zdravila (narkotiki), kot so alfentanil, fentanil, buprenorfin (za injiciranje in sublingvalni), oksikodon;
- nekatera zdravila proti slabosti in bruhanju: domperidon, aprepitant;
- naloksegol (zdravilo za zdravljenje zaprtja, še posebej zaradi močnih zdravil proti bolečinam);
- solifenacin, fesoterodin pri bolnikih z ledvično okvaro;
- druga zdravila: sildenafil, tolterodin, mitotan, prazikvantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (za injiciranje), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinakalcet, takrolimus, ebastin, ciklosporin, kolhicin.

Antacidov (npr. aluminijevega hidroksida) ali drugih zdravil za težave z želodcem ne smete vzeti vsaj 2 uri po zaužitju zdravila Ketokonazol HRA (glejte poglavje Opozorila in previdnostni ukrepi).

Zdravilo Ketoconazole HRA skupaj z alkoholom

Med zdravljenjem s ketokonazolom ni dovoljeno uživati alkohola.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Tega zdravila ne smete jemati med nosečnostjo. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.>

Med jemanjem zdravila Ketokonazol HRA ne smete dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom Ketokonazol HRA so poročali o omotici in somnolenci (zaspanosti). Če se pri vas pojavijo ti simptomi, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Ketokonazol HRA vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da nekaterih sladkorjev ne prenašate, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Ketokonazol HRA

Uvedbo in spremljanje zdravljenja mora nadzorovati specialist endokrinolog.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem bo zdravnik opravil krvne preiskave, s katerimi bo odkril kakršne koli morebitne abnormalnosti in izmeril ravni kortizola. Odmerek bo prilagodil vašemu stanju, pri čemer bo cilj ponovna vzpostavitev normalnih ravni kortizola.

Priporočeni začetni odmerek je običajno 600 mg na dan peroralno (3 tablete na dan v 3 ločenih delih dneva). Za ponovno vzpostavitev normalnih ravni kortizola bo morda potreben dnevni odmerek od 400 mg na dan (2 tableti) do 1200 mg na dan (6 tablet) peroralno, ki se vzame v 2 do 3 ločenih odmerkih.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ketokonazol HRA, kot bi smeli

Če ste vzeli odmerek zdravila Ketokonazol HRA, ki je večji od predpisanega, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ketokonazol HRA

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti en odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Potem nadaljujte z rednim razporedom, ki vam je bil predpisan. Predpisanega odmerka ne spreminjajte sami.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ketokonazol HRA

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Ketokonazol HRA, se lahko ravni kortizola znova povišajo in ponovno se lahko pojavijo simptomi. Zdravila Ketokonazol HRA zato ne prenehajte jemati, če vam tega ni naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Redko se lahko pojavijo težave z jetri (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Prenehajte jemati zdravilo Ketokonazol HRA in se takoj posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavi kar koli od naslednjega:

- dolgotrajen hud glavobol ali zamegljen vid,
- hudo pomanjkanje apetita (anoreksija),
- izguba telesne mase,
- slabost ali bruhanje,
- nenavadna utrujenost ali povišana telesna temperatura,
- bolečina v želodcu,
- mišična šibkost,
- porumenelost kože ali beločnic,
- nenavadno temen urin ali blede blato.

Adrenalna insuficienca je pogosta in je lahko resen neželeni učinek. Zdravilo Ketokonazol HRA lahko začasno zmanjša količino hormonov, ki jih proizvaja nadledvična žleza (kortizola), pod normalno mejo, vendar bo zdravnik to odpravil z uporabo ustreznih hormonskih zdravil ali prilagoditvijo odmerka zdravila Ketokonazol HRA. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če imate simptome, kot so šibkost, utrujenost, izguba apetita, slabost, bruhanje, nizek krvni tlak.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- povišane ravni jetrnih encimov v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- slabost,
- bolečina v trebuhu,
- bruhanje,
- driska,
- kožne reakcije (srbenje, izpuščaj).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije, ki so lahko redko resne,
- spremembe laboratorijskih označevalcev,
- zmanjšano število trombocitov,
- glavobol,
- omotica,
- zaspanost,
- kožne reakcije (koprivnica),
- izpadanje las,
- utrujenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- pireksija (povišana telesna temperatura).

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nespečnost,
- živčnost,
- neprenašanje alkohola,
- izguba apetita ali povečan apetit,
- glavobol
- občutek mravljinčenja,
- odpor do svetlobe,
- krvavitev iz nosu,
- dispepsija (slaba prebava),
- vetrovi,
- sprememba barve jezika,
- suha usta,
- motnja okusa,
- pordelost, suhost, srbenje kože,
- fotosenzitivnost (povečana reakcija na sončno svetlobo: rdečica, srbenje, izpuščaj)
- mialgija (bolečina v mišicah),
- artralgija (bolečina v sklepkih),
- motnje menstruacije,
- azoospermija (odsotnost semenčic),
- erektilna disfunkcija,
- ginekomastija (povečanje tkiva dojke pri moških),
- periferni edem (otekanje okončin),
- splošno slabo počutje,
- vročinski oblivi,
- prehodno zmanjšanje vrednosti testosterona, moškega hormona (androgena), ki ga telo večinoma tvori v modih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ketokonazol HRA

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ketokonazol HRA

- Zdravilna učinkovina je ketokonazol. Ena tableta vsebuje 200 miligramov ketokonazola.
- Druge sestavine zdravila so koruzni škrob, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), povidon, mikrokrystalna celuloza, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Izgled zdravila Ketokonazol HRA in vsebina pakiranja

Zdravilo Ketokonazol HRA je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 60 tablet.

Tableta je umazano bele do svetlo kremaste barve, okrogla, bikonveksna s premerom 10 mm.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

Francija

Tel : + 33 1 40 33 93 14

Izdelovalec

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78 avenue du Midi

63800 Courron d'Auvergne

Francija

ali

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9,

99-300 Kutno

Poljska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.