

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ketoconazole HRA 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg ketokonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 19 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Gotovo bijela do svijetlokrem, okrugla, bikonveksna tableta promjera 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ketoconazole HRA indiciran je za liječenje endogenog Cushingovog sindroma u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u endokrinologiji ili internoj medicini te odgovarajućom opremom za praćenje biokemijskih odgovora jer je dozu nužno prilagoditi terapijskim potrebama bolesnika na temelju normalizacije razina kortizola.

Doziranje

Početak liječenja

Preporučena doza na početku liječenja u odraslih i adolescenata iznosi 400 – 600 mg/dan peroralno, podijeljena u dvije ili tri doze, a brzo se može povisiti na dozu od 800 – 1200 mg/dan podijeljenu u dvije ili tri doze.

Na početku liječenja potrebno je svakih nekoliko dana/tjedana kontrolirati razine slobodnog kortizola u 24-satnom urinu.

Prilagodba doziranja

Dnevnu dozu Ketoconazolea HRA treba povremeno prilagođavati individualnim potrebama bolesnika radi normalizacije slobodnog kortizola u urinu i/ili razina kortizola u plazmi.

- Može se razmotriti povećanje doze od 200 mg/dan svakih 7 do 28 dana ako su razine slobodnog kortizola u mokraći i/ili razine kortizola u plazmi iznad normalnog raspona sve dok bolesnik podnosi dozu;
- Za uspostavljanje normalnih razina kortizola može biti potrebna doza održavanja od 400 mg/dan do maksimalne doze od 1200 mg/dan koja se uzima peroralno, podijeljena u 2 do 3 doze. U većini publikacija, doza održavanja varira od 600 mg/dan do 800 mg/dan;
- Nakon što se utvrdi djelotvorna doza Ketoconazolea HRA, treba svakih 3 do 6 mjeseci pratiti razine slobodnog kortizola u mokraći i/ili razine kortizola u plazmi (vidjeti dio 4.4);
- U slučaju insuficijencije nadbubrežne žlijezde te ovisno o težini događaja, dozu Ketoconazolea HRA treba smanjiti za najmanje 200 mg/dan ili liječenje treba privremeno prekinuti i/ili treba dodatno uvesti kortikosteroidnu terapiju dok se događaj ne riješi. Ketoconazole HRA se nakon toga može ponovno uvesti pri nižoj dozi (vidjeti dio 4.4);
- Ako se želi promijeniti terapijska strategija (npr. operacija), liječenje Ketoconazoleom HRA može se naglo prekinuti i ne zahtijeva progresivno smanjivanje doze.

Praćenje jetrene funkcije

Prije početka liječenja obavezno treba:

- izmjeriti enzime jetre (AST, ALT, GGT i alkalnu fosfatazu) i razine bilirubina
- obavijestiti bolesnike o riziku od hepatotoksičnosti, uključujući da prekinu terapiju i odmah obavijeste liječnika ako se osjećaju loše ili u slučaju pojave simptoma kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, umor, žutica, bol u abdomenu ili taman urin. Ako se ovi simptomi pojave, treba odmah prekinuti liječenje i provesti testove funkcije jetre.

Zbog poznate hepatotoksičnosti ketokonazola liječenje se ne smije započeti u bolesnika čije su razine jetrenih enzima dvostruko veće od gornje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.3).

Tijekom liječenja:

- bolesnika treba pomno klinički pratiti
- redovito treba mjeriti razine jetrenih enzima (AST, ALT, GGT i alkalnu fosfatazu) i bilirubina:
 - o jednom tjedno tijekom mjesec dana od početka liječenja
 - o zatim jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci
 - o jednom tjedno tijekom mjesec dana nakon svakog povećanja doze.

U slučaju povećanja razine jetrenih enzima za manje od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, treba češće kontrolirati funkciju jetre, a dnevnu dozu treba smanjiti za najmanje 200 mg.

Ako je povećanje jetrenih enzima jednako ili veće od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, terapiju Ketoconazoleom HRA treba odmah prekinuti te je se ne smije ponovno uvoditi zbog rizika od ozbiljne hepatičke toksičnosti. Ako se razviju klinički simptomi hepatitisa, liječenje Ketoconazoleom HRA treba bez odgode prekinuti.

U slučaju dugotrajnog liječenja (dulje od 6 mjeseci):

Iako se hepatotoksičnost obično očituje na početku liječenja i unutar prvih šest mjeseci liječenja, jetrene enzime valja pratiti u skladu s medicinskim kriterijima. U slučaju povećanja doze nakon prvih šest mjeseci liječenja moraju se, kao mjera opreza, u razdoblju od mjesec dana jednom tjedno provjeravati razine jetrenih enzima.

Režimi doziranja kod terapije održavanja

Naknadna terapija održavanja može se davati na jedan od sljedeća dva načina:

- Režim liječenja samo blokadom: doza održavanja Ketoconazolea HRA može se nastaviti kako je gore opisano;

- Režim liječenja blokadom i nadomještanjem: doza održavanja Ketoconazolea HRA mora se povećati za još 200 mg i dodati istovremena nadomjesna terapija kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ketoconazolea HRA u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece mlađe od 12 godina. Doziranje u adolescenata starijih od 12 godina jednako je doziranju u odraslih (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Stariji bolesnici

Podaci o primjeni Ketoconazolea HRA u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni, ali nema dokaza koji bi ukazivali na to da je kod tih bolesnika potrebno posebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Iako su podaci ograničeni, farmakokinetika Ketoconazolea HRA ne razlikuje se značajno u bolesnika s oštećenjem bubrega u odnosu na zdrave ispitanike te se za tu populaciju ne preporučuje posebna prilagodba doze.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Ketokonazol je kontraindiciran u bolesnika s akutnim ili kroničnim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3).

Spol, težina i rasa

Nisu provedena službena ispitivanja o potencijalnoj razlici u farmakokinetici ketokonazola u muškaraca i žena, a podaci o utjecaju težine na farmakokinetiku ketokonazola vrlo su ograničeni.

Način primjene

Peroralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ketokonazol i/ili bilo koji imidazolni antimikotik ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Akutnu ili kroničnu bolest jetre i/ili ako su razine jetrenih enzima prije početka liječenja više od dvostruke gornje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.2 i 4.4)
- Trudnice (vidjeti dio 4.6)
- Dojlje (vidjeti dio 4.6)
- Urođeno ili potvrđeno stečeno produljenje QTc intervala
- Istovremeno liječenje nekim od sljedećih lijekova koji mogu uzrokovati interakciju i dovesti do nuspojava potencijalno opasnih po život (dijelovi 4.4 i 4.5):
 - o inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP3A4 (npr. simvastatin, atorvastatin i lovastatin) zbog povećanog rizika od toksičnosti za skeletne mišiće uključujući rabdomiolizu
 - o eplerenon zbog povećanog rizika od hiperkalijemije i hipotenzije
 - o tvari čije plazmatske koncentracije mogu biti povišene i koje mogu produljiti QT interval: metadon, dizopiramid, kinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan), rinolazin, mizolastin, halofantrin
 - o dabigatran zbog povećanog rizika od krvarenja

- triazolam, peroralno primijenjen midazolam i alprazolam zbog moguće produljene ili pojačane sedacije i respiratorne depresije
- ergot-alkaloidi (npr. dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin i metilergometrin (metilergonovin)) zbog povećanog rizika od ergotizma i drugih ozbiljnih vazospastičnih nuspojava
- lurasidon
- kvetiapin zbog povećanog rizika od toksičnosti
- telitromicin i klaritromicin u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega zbog povećanog rizika od hepatotoksičnosti i produljenja QT intervala
- felodipin, nizoldipin zbog povećanog rizika od edema i kongestivnog zatajenja srca
- kolhicin u bolesnika s oštećenjem bubrega zbog povećanog rizika od teških nuspojava
- irinotekan zbog izmjene metabolizma ovog lijeka
- everolimus, sirolimus (poznat i kao rapamicin) zbog povećanja plazmatskih koncentracija ovih lijekova
- vardenafil u muškaraca starijih od 75 godina zbog povećanog rizika od nuspojava
- fezoterodin i solifenacin u bolesnika s oštećenjem bubrega

Ovaj popis nije sveobuhvatan popis tvari koje mogu uzrokovati interakcije s ketokonazolom i izazvati nuspojave potencijalno opasne po život.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje jetrene funkcije

U svih bolesnika koji primaju Ketoconazole HRA moraju se pratiti razine jetrenih enzima. Zbog rizika od ozbiljne hepatičke toksičnosti potrebno je pomno pratiti stanje bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Praćenje funkcije nadbubrežne žlijezde

Adrenalnu funkciju treba redovito pratiti budući da tijekom liječenja može doći do adrenalne insuficijencije u uvjetima relativne deficijencije kortizola zbog povećane potrebe za glukokortikoidima (npr. u slučaju stresa, operacije ili infekcije); i/ili u slučaju prekomjerne terapije Ketoconazoleom HRA (u bolesnika liječenih režimom liječenja samo blokadom); ili ako je nadomjesno liječenje glukokortikoidima nedovoljno (u bolesnika liječenih režimom liječenja blokadom i nadomještanjem). Unutar tjedan dana od uvođenja minimalne terapije Ketoconazoleom HRA potrebno je pratiti razine kortizola u serumu ili plazmi i/ili razine kortizola u slini i/ili razine slobodnog kortizola u mokraći. Kada se razine slobodnog kortizola u mokraći, odnosno serumskog/plazmatskog kortizola normaliziraju ili su blizu ciljnih vrijednosti, te kada se utvrdi djelotvorna doza Ketoconazolea HRA, praćenje se može obavljati svakih 3 do 6 mjeseci (vidjeti dio 4.2 za prilagodbu doze u slučaju adrenalne insuficijencije).

Sve bolesnike potrebno je nadzirati i informirati o znakovima i simptomima povezanim s hipokortizolizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, gubitak tjelesne težine, hipotenzija, hiponatrijemija, hiperkalijemija i/ili hipoglikemija).

Ako klinički simptomi ukazuju na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, treba izmjeriti razine kortizola te privremeno prekinuti liječenje Ketoconazoleom HRA ili sniziti dozu, a po potrebi treba uvesti nadomjesnu kortikosteroidnu terapiju. Primjena Ketoconazolea HRA se nakon toga može nastaviti pri nižoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Režim liječenja blokadom i nadomještanjem

Bolesnike s režimom liječenja blokadom i nadomještanjem treba naučiti da u uvjetima stresa prilagode dozu nadomjesne terapije glukokortikoidima (vidjeti dio 4.2). Osim toga, moraju posjedovati iskaznicu za hitne slučajeve i biti opremljeni glukokortikoidnim setom za hitne slučajeve.

Praćenje QTc intervala

Preporučuje se praćenje učinka na QTc interval. EKG treba obaviti:

- prije početka primjene Ketoconazolea HRA
- unutar tjedan dana nakon početka liječenja
- nakon toga prema kliničkoj indikaciji.

U slučaju istovremene primjene lijeka za koji se zna da produljuje QTc interval (vidjeti dio 4.5) preporučuje se praćenje EKG-om.

Kontracepcija

Ženama moraju biti pružene sveobuhvatne informacije o sprječavanju začeća. Minimalni je uvjet da žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).

Smanjena kiselost želuca

Smanjena kiselost želuca ometa apsorpciju. Lijekovi koji neutraliziraju kiselinu (npr. aluminijev hidroksid) ne smiju se primjenjivati najmanje 2 sata nakon unosa Ketoconazolea HRA. U bolesnika s aklorhidrijom, kao što su bolesnici s AIDS-om i bolesnici koji primaju supresore lučenja želučane kiseline (npr. H2 blokatore, inhibitore protonske pumpe), preporučuje se primjena Ketoconazolea HRA s kiselim pićem, primjerice kolom ili sokom od naranče.

Ako bolesnik istovremeno počne uzimati supresore lučenja želučane kiseline ili prestane uzimati takve lijekove, tada je dozu ketokonazola potrebno prilagoditi razinama kortizola.

Potencijalne interakcije s drugim lijekovima

Ketoconazole HRA ima visok potencijal za klinički značajne interakcije s drugim lijekovima.

Ketoconazole HRA se uglavnom metabolizira posredstvom CYP3A4. Istovremena primjena snažnih enzimskih induktora CYP3A4 može smanjiti bioraspoloživost Ketoconazolea HRA. Kod uvođenja terapije ketokonazolom potrebno je provjeriti koje lijekove bolesnik istovremeno uzima jer je ketokonazol poznati snažan inhibitor CYP3A4. Treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka koji se istovremeno uzima radi preporuka o istovremenoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Ketoconazole HRA je snažan inhibitor CYP3A4: inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje Ketoconazole HRA može povećati izloženost bolesnika velikom broju lijekova koji se metaboliziraju pomoću ovog enzimskog sustava (vidjeti dio 4.5).

Ketoconazole HRA je također snažan inhibitor P-glikoproteina: inhibicija P-glikoproteina koju uzrokuje Ketoconazole HRA može povećati izloženost bolesnika lijekovima koji su supstrati P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5).

Primjena supstrata koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A4 i/ili supstrata P-glikoproteina, koji produljuju QT interval može biti kontraindicirana s Ketoconazoleom HRA, budući da njihova primjena u kombinaciji može uzrokovati povećan rizik od ventrikularne tahiaritmije, uključujući pojavu *torsade de pointes*, potencijalno fatalne aritmije (vidjeti dio 4.3).

Uporaba s hepatotoksičnim lijekovima

Ne preporučuje se istovremena primjena Ketoconazolea HRA i drugih lijekova za koje je poznato da imaju potencijalno hepatotoksični učinak (npr. paracetamol) jer njihova kombinacija može povećati rizik od oštećenja jetre.

Uporaba s pasireotidom

Ne preporučuje se istovremena primjena Ketoconazolea HRA i pasireotida jer njihova kombinacija u bolesnika s utvrđenim poremećajem srčanog ritma može uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.5).

Koegzistirajući upalni/autoimuni poremećaji

Opisani su slučajevi pogoršanja ili pojave upalnih/autoimunih poremećaja nakon remisije Cushingovog sindroma, pa i nakon liječenja ketokonazolom. Bolesnike s Cushingovim sindromom i koegzistirajućim

upalnim/autoimunim poremećajima liječene ketokonazolom potrebno je pratiti nakon normalizacije razine kortizola.

Alkohol

Bolesnicima treba savjetovati da tijekom primanja terapije ne konzumiraju alkohol (vidjeti dio 4.5).

Upozorenje za pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktazu, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vidjeti dio 4.3 Kontraindikacije za popis lijekova koji su kontraindicirani tijekom liječenja Ketoconazoleom HRA.

Lijekovi koji utječu na apsorpciju Ketoconazolea HRA

Lijekovi koji utječu na kiselost želuca smanjuju apsorpciju Ketoconazolea HRA (vidjeti dio 4.4).

Učinci drugih lijekova na metabolizam Ketoconazolea HRA

Ketoconazole HRA se prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma CYP3A4.

Lijekovi koji induciraju enzime poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, izoniazida, nevirapina, mitotana i fenitoina mogu značajno smanjiti bioraspoloživost Ketoconazolea HRA. Uporaba Ketoconazolea HRA sa snažnim induktorima enzima se ne preporučuje.

Budući da snažni inhibitori CYP3A4 (npr. antivirusni lijekovi poput ritonavira, darunavira pojačanog ritonavirovom i fosamprenavira pojačanog ritonavirovom) mogu povećati bioraspoloživost Ketoconazolea HRA, ti se lijekovi trebaju upotrebljavati oprezno kada se primjenjuju istovremeno s Ketoconazoleom HRA, a bolesnike treba pomno pratiti radi uočavanja znakova i simptoma adrenalne insuficijencije. U skladu s time treba prilagoditi dozu Ketoconazolea HRA.

Učinci Ketoconazolea HRA na metabolizam drugih lijekova

- Ketoconazole HRA je snažan inhibitor CYP3A4 i može inhibirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju posredstvom tog enzima. Posljedica toga može biti povećanje i/ili produljenje njihova učinka, uključujući nuspojave.
- Ketoconazole HRA može inhibirati prijenos lijekova pomoću P-glikoproteina, što može dovesti do povećane koncentracije tih lijekova u plazmi.
- U *in vitro* ispitivanjima se pokazalo da ketokonazol inhibira protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Podaci o inhibiciji ne ukazuju na postojanje rizika od interakcije sa supstratima BCRP-a na sistemske razini. Međutim, ketokonazol može biti inhibitor BCRP-a na intestinalnoj razini pri klinički značajnim koncentracijama. S obzirom na brzu apsorpciju ketokonazola, unos supstrata BCRP-a mora se odgoditi za 2 sata nakon unosa ketokonazola.

Tablica 1 Interakcije i preporuke za istovremenu primjenu

U tablici u nastavku prikazane su interakcije ketokonazola i drugih lijekova (povećanje je označeno simbolom „↑”, smanjenje simbolom „↓”, a izostanak promjene simbolom „↔”). Stupnjevi interakcije navedeni u nastavku nisu apsolutne vrijednosti i mogu ovisiti o primijenjenoj dozi ketokonazola, tj. mnogi rezultati prijavljeni su nakon primjene doze ketokonazola od 200 mg, a jače interakcije mogu se očekivati pri višim dozama i/ili kraćim intervalima doziranja. Ovaj popis nije sveobuhvatan popis interakcija ketokonazola i drugih lijekova.

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
<i>Opioidni analgetici</i>		
Metadon	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija metadona	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja uključujući produljenje QT intervala i nastup <i>torsade de pointes</i> ,

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
		ili respiratorne depresije ili depresije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.3).
Buprenorfin intravenski i sublingvalno	Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5 puta Cmax: ↑ 1,7 puta	Pažljivo praćenje. Treba prilagoditi dozu buprenorfina.
Alfentanil, fentanil	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija alfentanila i fentanila	Preporučuje se pažljivo praćenje nuspojava (respiratorne depresije, sedacije). Možda će trebati smanjiti dozu alfentanila i fentanila.
Oksikodon	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija oksikodona	Pažljivo praćenje. Doza oksikodona se može prilagoditi.
Antiaritmici		
Dizopiramid Kinidin	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija dizopiramida i kinidina	Kontraindicirana zbog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Dronedaron	Ponovljene doze od 200 mg ketokonazola dnevno uzrokovale su 17-erostruko povećanje izloženosti dronedaronu.	
Digoksin	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija digoksina	Preporučuje se pažljivo praćenje razina digoksina.
Antikoagulansi i antitrombotični lijekovi		
Rivaroksaban	Rivaroksaban: AUC: ↑ 2,6 puta Cmax: ↑ 1,7 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od krvarenja.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2 puta Kada se uzima istodobno s ketokonazolom, ukupna farmakološka aktivnost cilostazola povećava se za 35 %.	Pažljivo praćenje U kombinaciji s Ketoconazoleom HRA preporučuje se uzimanje cilostazola u dozi od 50 mg dvaput dnevno.
Varfarin i drugi lijekovi slični kumarinu	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija varfarina	Pažljivo praćenje Preporučuje se praćenje INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera).
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ 2,6 puta Cmax: ↑ 2,5 puta	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.3).
Antikonvulzivi		
Karbamazepin Fenitoin	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija karbamazepina i fenitoina Očekuje se potencijalno ↓ plazmatskih koncentracija ketokonazola. (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se. (Vidjeti također „Učinci drugih lijekova na metabolizam Ketoconazolea HRA”).
Antidijabetici		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2 puta Cmax: ↑ 1,2 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze repaglinida.
Saksagliptin	Saksagliptin:	Pažljivo praćenje.

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
	AUC: ↑ 2,5 puta Cmax: ↑ 1,6 puta Povezan sa smanjenjem odgovarajućih vrijednosti za aktivni metabolit	Može biti potrebna prilagodba doze saksagliptina.
Antiinfekcijski lijekovi		
Rifabutin Rifampicin Izoniazid	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija rifabutina. Očekuje se potencijalno ↓ plazmatskih koncentracija ketokonazola. (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se. (Vidjeti također „Učinci drugih lijekova na metabolizam Ketoconazole HRA”)
Telitromicin Klaritromicin	Telitromicin: AUC: ↑ 2 puta Cmax: ↑ 1,5 puta Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija klaritromicina	Ne preporučuje se. Kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega zbog rizika od produljenja QT intervala i ozbiljnih nuspojava vezanih uz jetru (vidjeti dio 4.3).
Prazikvantel	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija prazikvantela	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze prazikvantela.
Lijekovi protiv migrene		
Ergot-alkaloidi kao što su dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, metilergometrin (metilergonovin)	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ergot alkaloida	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od ergotizma i drugih ozbiljnih vazospastičnih nuspojava (vidjeti dio 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9 puta Cmax: ↑ 2,7 puta	Ne preporučuje se.
Antineoplastici		
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5 puta Cmax: ↑ 1,5 puta Lapatinib: AUC: ↑ 3,6 puta Nilotinib: AUC: ↑ 3,0 puta Erlotinib: AUC: ↑ 1,9 puta Cmax: ↑ 1,7 puta Dasatinib Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija dasatiniba	Ne preporučuje se zbog rizika od povećane izloženosti tim lijekovima i produljenja QT intervala.
Irinotekan	Irinotekan: AUC: ↑ 2,1 puta	Kontraindicirana zbog izmjene metabolizma ovog lijeka (vidjeti dio 4.3).
Bortezomib Busulfan Docetaksel Imatinib	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4 puta Imatinib: AUC: ↑ 1,4 puta Cmax: ↑ 1,3 puta Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija docetaksela Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija busulfana	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze pojedinih lijekova.

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Paklitaksel	Paklitaksel: Nisu uočene promjene u plazmatskoj koncentraciji pri primjeni koncentrata paklitaksela. Nisu provedena ispitivanja s nanočesticama vezanim na albumin.	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze paklitaksela .
Vinkristin, vinblastin (vinka alkaloidi)	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija vinka alkaloida	Pažljivo praćenje jer mogu uzrokovati raniju pojavu i/ili veću težinu nuspojava.
<i>Antipsihotici, anksiolitici i hipnotici</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam peroralni	AUC: Primijećeno je ↑ Cmax: Primijećeno je ↑	Kontraindicirana zbog rizika od potencijalno produljene ili pojačane sedacije i respiratorne depresije (vidjeti dio 4.3).
Midazolam intravenski	Midazolam: AUC: ↑ 1,6 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze za midazolam primijenjen intravenski .
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9 puta Cmax: ↑ 6 puta	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od štetnih događaja (vidjeti dio 4.3).
Pimozid	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija pimozida.	Kontraindicirana zbog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Buspiron	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija buspirona.	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze buspirona. .
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6 puta Cmax: ↑ 1,4 puta	Pažljivo praćenje. Dozu aripiprazola treba smanjiti na približno upola manju od propisane.
Haloperidol	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija haloperidola.	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala i ekstrapiramidalnih simptoma. Možda će biti potrebno smanjiti dozu haloperidola.
Sertindol	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija sertindola.	Kontraindicirana zbog rizika od produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Reboksetin	Reboksetin: AUC: ↑ 1,5 puta za oba enantiomera	Ne preporučuje se zbog uske terapijske širine reboksetina.
Kvetiapin	Kvetiapin: AUC: ↑ 6,2 puta Cmax: ↑ 3,4 puta	Kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapiinom (vidjeti dio 4.3).
Risperidon	Potencijalno ↑ AUC risperidona:	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze risperidona.
<i>Lijekovi za HIV</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 5 puta Cmax: ↑ 3,4 puta	Pažljivo praćenje. Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan.
Sakvinavir (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na	Sakvinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔	Kontraindicirana zbog rizika od produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
dan)	ketokonazol AUC: ↑ 2,7 puta Cmax: ↑ 1,5 puta (inhibicija enzima CYP3A4 ritonavikom)	
Indinavir	Indinavir (600 mg triput na dan): AUC: ↓ 1,2 puta Cmin: ↑ 0,7 puta (relativno u odnosu na samo indinavir 800 mg triput na dan)	Pažljivo praćenje. Treba razmotriti smanjenje doze indinavira na 600 mg svakih 8 sati.
Nevirapin	Ketokonazol: AUC: ↓ 0,28 puta Cmax: ↓ 0,56 puta Nevirapin: plazmatske razine: ↑ 1,15 - 1,28 puta u usporedbi s povijesnim kontrolama (indukcija enzima CYP3A4)	Ne preporučuje se
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑ 3,4 puta Cmax: ↑ 1,6 puta (inhibicija enzima CYP3A)	Treba razmotriti smanjenje doze ketokonazola kada se primjenjuje istovremeno s ritonavikom u dozi antiretrovirusnog lijeka ili farmakokinetičkog pojačivača. (Vidjeti također „Učinci drugih lijekova na metabolizam Ketoconazolea HRA”).
Beta-blokatori		
Nadolol	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija nadolola	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze nadolola.
Blokatori kalcijevih kanala		
Felodipin Nizoldipin	AUC: Primijećeno je ↑ Cmax: Primijećeno je ↑	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od edema i kongestivnog zatajenja srca (vidjeti dio 4.3).
Ostali dihidropiridini Verapamil	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze dihidropiridina i verapamila.
Kardiovaskularni lijekovi, razni		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 - 3,9 puta	Kontraindicirana zbog potencijalnog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze aliskirena.
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2 puta Cmax: ↑ 2 puta	Ne preporučuje se zbog potencijalne hepatotoksičnosti (vidjeti dio 4.3).
Diuretici		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5 puta	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od hiperkalijemije i hipotenzije (vidjeti dio 4.3).
Gastrointestinalni lijekovi		

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze aprepitanta
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3,0 puta Cmax: ↑ 3,0 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala.
Imunosupresivi		
Everolimus Sirolimus (rapamicin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3 puta Cmax: ↑ 4,1 puta Sirolimus (rapamicin): AUC: ↑ 10,9 puta Cmax: ↑ 4,4 puta	Kontraindicirana zbog velikog povećanja koncentracija ovih lijekova (vidjeti dio 4.3).
Temsirolimus Takrolimus Ciklosporin Budezonid Ciklezonid	Temsirolimus: AUC: ↔ Cmax: ↔ Aktivni metabolit ciklezonida: AUC: ↑ 3,5 puta Ostali lijekovi Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija tih lijekova	Ne preporučuje se osim ako je neophodno. Može biti potrebno pažljivo praćenje i prilagodba doze ovih lijekova.
Deksametazon, flutikazon, metilprednizolon	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze ovih lijekova.
Hipolipemici		
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin*	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Kontraindicirana zbog povećanog rizika od toksičnosti za skeletne mišiće, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.3).
Respiratorni lijekovi		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15 puta Cmax: ↑ 1,4 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala.
Urološki lijekovi		
Fezoterodin Tolterodin Solifenacin	Aktivni metabolit fezoterodina: AUC: ↑ 2,3 puta Cmax: ↑ 2,0 puta Solifenacin: AUC: ↑ 3,0 puta Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija tolterodina	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala. Fezoterodin i solifenacin kontraindicirani su u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4 puta Cmax: ↑ 1,2 puta Vardenafil: AUC: ↑ 10 puta Cmax: ↑ 4 puta	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od štetnih događaja. Vardenafil je kontraindiciran u muškaraca starijih od 75 godina (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Očekivani učinak na razine lijeka	Preporuka za istovremenu primjenu
	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija sildenafilila	
<i>Ostali lijekovi</i>		
Kolhicin	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija kolhicina	Ne preporučuje se zbog potencijalnog povećanja toksičnosti povezane s kolhicinom. Kontraindicirana u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).
Tolvaptan	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija tolvaptana	Kontraindicirana zbog povećanja plazmatskih koncentracija (vidjeti dio 4.3).
Cinakalcet	Cinakalcet AUC: ↑ 2 puta Cmax: ↑ 2 puta	Pažljivo praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze cinakalceta.
Ebastin	Primijećeno je ↑ plazmatskih koncentracija ebastina	Ne preporučuje se zbog povećanog rizika od produljenja QT intervala.
Mizolastin Halofantrin	Potencijalno ↑ plazmatskih koncentracija ovih lijekova	Kontraindicirana zbog potencijalnog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.3).

* Rosuvastatin nije supstrat izoenzima CYP3A4. Ketoconazole HRA nije uzrokovao promjene u farmakokinetici rosuvastatina, stoga je malo vjerojatno da će istovremena primjena Ketoconazolea HRA i rosuvastatina povećati rizik od toksičnosti rosuvastatina. Ostali statini koji nisu supstrati izoenzima CYP3A4 (pravastatin i fluvastatin) mogu se primjenjivati istovremeno s Ketoconazoleom HRA.

Druge interakcije

Prijavljeni su iznimni slučajevi reakcije na alkohol slične disulfiramu kada je ketokonazol primjenjivan istovremeno s alkoholom, a karakteriziraju je navale crvenila, osip, periferni edem, mučnina i glavobolja. Svi su se simptomi za nekoliko sati u potpunosti povukli.

Ne preporučuje se istovremena primjena ketokonazola i pasireotida jer njihova kombinacija u bolesnika s utvrđenim poremećajem srčanog ritma može uzrokovati produljenje QT intervala.

Nema dokaza koji bi ukazivali na interakcije između Ketoconazolea HRA i drugih inhibitora steroidogeneze (primjerice metirapona).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klinički podaci o primjeni Ketoconazolea HRA u trudnica su nedostatni. Neklinički podaci pokazuju da Ketoconazole HRA prolazi kroz placentu i da je teratogen. Ketoconazole HRA kontraindiciran je u trudnica i ne smije se upotrebljavati u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Budući da se ketokonazol izlučuje u mlijeko, majke koje se liječe Ketoconazoleom HRA ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na muške i ženske reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena posebna ispitivanja o utjecaju ketokonazola na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na potencijalnu omaglicu i pospanost (vidjeti dio 4.8) te im savjetovati da u slučaju pojave tih simptoma ne upravljaju vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave uključuju adrenalnu insuficijenciju, mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, proljev, pruritus, osip i povišenje jetrenih enzima.

Najozbiljnija nuspojava je hepatotoksičnost, prvenstveno u obliku hepatocelularne toksičnosti, no može doći i do kolestatskog ili mješovitog oštećenja jetre. Tijekom liječenja treba redovito pratiti razine AST-a, ALT-a, GGT-a, bilirubina i alkalne fosfataze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost Ketoconazolea HRA ocijenjena je na temelju objavljene literature i primjene ketokonazola kao antimikotika.

Nuspojave navedene u nastavku u Tablici 2 kategorizirane su prema organskim sustavima. Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko: ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Incidencija nuspojava i značajnih laboratorijskih abnormalnosti objavljenih u literaturi u odraslih i adolescentnih bolesnika

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Manje često	Trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Manje često	Alergijska stanja uključujući anafilaktički šok, anafilaktoidne reakcije i anafilaktičke reakcije i angioedem
<i>Endokrini poremećaji</i>	Često	Adrenalna insuficijencija
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	Nesanica, nervoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Nepoznato	Intolerancija na alkohol, anoreksija, pojačan apetit
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Manje često Nepoznato	Glavobolja, omaglica, somnolencija Povišen intrakranijalni tlak (papiloedem, ispupčenje fontanele), parestezija
<i>Poremećaji oka</i>	Nepoznato	Fotofobija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Nepoznato	Epistaksa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često Nepoznato	Mučnina, bol u abdomenu, povraćanje, proljev Dispepsija, flatulencija, promjena boje jezika, suhoća usta, disgeuzija
<i>Poremećaji jetre i</i>	Vrlo često	Abnormalni rezultati testova jetrene

<i>žuči</i>	Rijetko	funkcije Ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući žuticu, hepatitis, nekrozu jetre, cirozu jetre, zatajenje jetre, uključujući slučajeve u kojima je potrebna transplantacija ili koji završavaju smrću. (vidjeti 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često Manje često Nepoznato	Pruritus, osip Urtikarija, alopecija Fotosjetljivost, multiformni eritem, dermatitis, eritem, kseroderma
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Nepoznato	Mialgija, artralgija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Nepoznato	Menstrualni poremećaj, azoospermija, erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često Vrlo rijetko Nepoznato	Astenija Pireksija Periferni edem, malaksalost, navale vrućine
<i>Pretrage</i>	Vrlo često Manje često Nepoznato	Povišeni enzimi jetre Smanjen broj trombocita Prolazno smanjenje koncentracija testosterona

Opis odabranih nuspojava

Hepatotoksičnost

Ozbiljna oštećenja jetre uzrokovana ketokonazolom su rijetka (1/15 000). Prvenstveno su uočena akutna hepatocelularna oštećenja, te kolestatska ili mješovita oštećenja jetre. Smrtni ishodi prijavljeni su u slučajevima kada je liječenje nastavljeno usprkos povišenim vrijednostima jetrenih enzima. Povišene vrijednosti jetrenih enzima ($\leq 5N$ i $> 5N$) uočene su u ~13,5 % odnosno ~2,5 % bolesnika, najčešće unutar prvih 6 mjeseci liječenja. Razine jetrenih enzima normalizirale su se unutar 2-12 tjedana nakon smanjenja doze ili nakon prestanka primjene ketokonazola. Čini se da hepatotoksičnost ne ovisi o dozi. Prije razmatranja liječenja Ketoconazoleom HRA u obzir treba uzeti sve potencijalne čimbenike povezane s hepatotoksičnošću kao i abnormalne razine jetrenih enzima otkrivene prije početka njegove primjene. Ketoconazole HRA se ne smije primjenjivati ako su razine jetrenih enzima više od 2 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti ili u kombinaciji s drugim hepatotoksičnim lijekovima. Tijekom prvog mjeseca liječenja jetrene enzime treba kontrolirati jednom tjedno, a potom jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci. Ako se ustanovi povećanje jetrenih enzima koje je manje od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, treba provoditi pornije praćenje jetrene funkcije, a dnevnu dozu treba smanjiti za najmanje 200 mg. Ako je povećanje jetrenih enzima veće od trostruke gornje granice normalnih vrijednosti, terapiju Ketoconazoleom HRA treba odmah prekinuti te se ne smije ponovno uvoditi zbog rizika od ozbiljne hepatičke toksičnosti.

Adrenalna insuficijencija

Može doći do adrenalne insuficijencije u bolesnika liječenih ketokonazolom bez nadomjesne terapije kortikosteroidima (režim liječenja samo blokadom) ili u slučaju nedostatne nadomjesne terapije glukokortikoidima (u bolesnika liječenih režimom blokade i nadomještanja). Pratite bolesnike i objasnite im znakove i simptome povezane s hipokortizolizmom (npr. slabost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hiperkalijemija, hiponatrijemija ili hipoglikemija). Adrenalna insuficijencija može se otkriti provođenjem periodičkih kliničkih pretraga i praćenjem razina kortizola u plazmi/serumu ili slini. U slučaju adrenalne insuficijencije privremeno treba prekinuti liječenje Ketoconazoleom HRA ili smanjiti dozu, a ako je potrebno, treba dodatno uvesti nadomjesnu kortikosteroidnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Učestalost hepatotoksičnosti mogla bi biti viša u adolescenata nego u odraslih. U literaturi se navodi da je od 24 pedijatrijska bolesnika liječena ketokonazolom dvoje razvilo tešku hepatotoksičnost. Djevojka od 14 godina koja je liječena ketokonazolom u dozi od 200 mg dvaput dnevno za Cushingovu bolest mjesec dana kasnije imala je žuticu, vrućicu, anoreksiju, mučninu i povraćanje. Ketokonazol je ukinut, no njezino se stanje rapidno pogoršavalo te je umrla. Djevojka od 17 godina liječena je ketokonazolom u dozi od 1200 mg/dan za adrenalni karcinom s metastazama na jetri te je nakon 22 dana imala promijenjene vrijednosti jetrene funkcije. Nakon ukidanja ketokonazola razine jetrenih enzima normalizirale su se unutar 3 tjedna (dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji poznati antidot za Ketoconazole HRA. Maksimalna doza korištena za liječenje Cushingovog sindroma iznosi 1600 mg/dan.

U slučaju nenamjernog predoziranja liječenje se sastoji od potpunih mjera. Unutar prvog sata od ingestije može se obaviti ispiranje želuca. Ako se smatra prikladnim, može se dati i aktivni ugljen.

Ako simptomi ukazuju na adrenalnu insuficijenciju, osim općih mjera uklanjanja lijeka i smanjenja njegove apsorpcije, odmah treba primijeniti 100 mg hidrokortizona zajedno s infuzijom fiziološke otopine i glukoze. Bolesnika treba pomno pratiti: nekoliko dana treba pratiti krvni tlak te ravnotežu tekućine i elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Ketokonazol je inhibitor steroidogeneze. Ketokonazol je derivat imidazola koji je snažan inhibitor sinteze kortizola zahvaljujući svojoj sposobnosti inhibicije nekoliko enzima citokroma P450 u nadbubrežnim žlijezdama. Ketokonazol prvenstveno inhibira aktivnost 17 α -hidroksilaze, ali inhibira i korake 11-hidroksilacije, a pri višim dozama i enzim cijepanja bočnog lanca kolesterola. Stoga je ketokonazol inhibitor sinteze kortizola i aldosterona. Ketokonazol je također snažan inhibitor sinteze androgena jer inhibira aktivnost C17-20 liaze u nadbubrežnim žlijezdama te u Leydigovim stanicama.

Osim supresije nadbubrežne žlijezde, ketokonazol može također izravno utjecati na kortikotropne tumorske stanice u bolesnika s Cushingovom bolesti.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost ketokonazola u liječenju Cushingovog sindroma, neovisno o uzroku, opisana je u nekoliko objavljenih retrospektivnih studija, analiza podataka o bolesnicima i prikazima slučajeva. Djelotvornost liječenja ocjenjivana je na temelju kontrole razine kortizola u serumu/plazmi ili urinu i evaluacije kliničkih simptoma Cushingovog sindroma. Više od 800 bolesnika liječeno je ketokonazolom u različitom trajanju liječenja i prema različitim modalitetima. Oko 200 bolesnika liječeno je dulje od 6 mjeseci, a neki su liječeni i nekoliko godina.

U približno 50 % bolesnika liječenih ketokonazolom razine slobodnog kortizola u mokraći (engl. UFC - *urinary free cortisol*) su se normalizirale. Stopa odgovora bila je između 43 i 80%, ovisno o studiji i kriterijima kojima se definira odgovor. U približno 75 % bolesnika liječenih ketokonazolom razine UFC-a smanjile su se više od 50 % u usporedbi s razinama prije početka liječenja.

Kombinirana terapija

Ketokonazol se upotrebljava i kao samostalan lijek i u kombinaciji s drugim lijekovima, prvenstveno metiraponom, u bolesnika s težom bolesti, ili onih koji nemaju potpuni odgovor na samo jedan lijek ili u bolesnika kod kojih je potrebno smanjiti dozu najmanje jednog lijeka radi poboljšanja podnošljivosti. Ketokonazol se također koristi u kombinaciji s drugim terapijama uključujući operaciju i zračenje hipofize. Općenito, ketokonazol se pokazao djelotvornim lijekom u normalizaciji razina kortizola kod Cushingovog sindroma, neovisno o njegovu uzroku, a ako se podnosi, liječenje ketokonazolom može biti dugotrajno.

Fenomen bijega

U približno 10 % do 15 % bolesnika liječenih ketokonazolom uočen je „fenomen bijega” koji zahtijeva dugotrajno kliničko i biokemijsko praćenje tih bolesnika. Ako se ovaj fenomen pojavi, možda će biti potrebno dodatno povećati dozu radi održavanja normalnih razina kortizola.

Uporaba kod Cushingove bolesti

U literaturi se nalaze podaci o 535 bolesnika s Cushingovom bolesti liječenih ketokonazolom, te 13 pojedinačnih prikaza slučajeva. U retrospektivnoj studiji provedenoj u nekoliko francuskih centara od 1995. do 2012. godine praćeno je 200 bolesnika s Cushingovom bolesti. Na posljednjem posjetu u 78 je bolesnika (49,3 %) postignuta kontrola bolesti, u 37 bolesnika (23,4 %) djelomična kontrola sa smanjenjem UFC-a za najmanje 50 % (bez normalizacije), a u 43 bolesnika (27,2 %) razine UFC-a bile su nepromijenjene. Na zadnjem kontrolnom posjetu klinički znakovi poboljšali su se u 74/134 bolesnika (55,2 %), hipertenzija u 36/90 bolesnika (40), hipokalijemija u 10/26 bolesnika (38,4 %), a dijabetes melitus u 23/39 bolesnika (59 %).

Uporaba kod ektopičnog ACTH sindroma

Analizirani su podaci od 91 bolesnika s ektopičnim ACTH sindromom liječenih ketokonazolom, te 18 pojedinačnih prikaza slučajeva. U kanadskoj studiji od 12 bolesnika pogodnih za ocjenjivanje (od ukupno 15) u 10 je došlo do smanjenja razina slobodnog kortizola u urinu, no samo je u 5 bolesnika došlo do potpunog oporavka pri dozama ketokonazola od 400 do 1200 mg/dan. Do kliničkog poboljšanja hipokalijemije, metaboličke alkaloze, dijabetesa melitusa i hipertenzije došlo je i bez potpunog hormonalnog odgovora.

Uporaba kod Cushingovog sindroma neovisnog o ACTH-u

U literaturi su dostupni podaci za 17 bolesnika s tumorom nadbubrežne žlijezde i 2 bolesnika s primarnom nodularnom adrenokortikalnom hiperplazijom (NAH) liječenih ketokonazolom te 17 pojedinačnih prikaza slučajeva za bolesnike s benignim ili malignim tumorom ili NAH-om kao i podaci o 2 pedijatrijska slučaja McCune-Albrightovog sindroma. Nakon početka liječenja u većine je bolesnika došlo do poboljšanja kliničkih simptoma. Međutim, u bolesnika s adrenokortikalnim karcinomom poboljšanje hiperkortikolizma tijekom liječenja ketokonazolom bilo je u nekim slučajevima ograničeno.

Pedijatrijska populacija

U literaturi su dostupni podaci o 24 pedijatrijska bolesnika s endogenim Cushingovim sindromom liječena ketokonazolom od kojih je 16 bilo starije od 12 godina, a 8 mlađe od 12 godina.

Liječenje ketokonazolom u pedijatrijskih je bolesnika dovelo do normalizacije slobodnog kortizola u urinu i kliničkog poboljšanja uključujući oporavak brzine rasta i funkcije spolnih žlijezda, normalizaciju krvnog tlaka, poboljšanje karakteristika Cushingovog sindroma i gubitak težine u većini slučajeva. Doze u adolescenata starijih od 12 godina bile su slične dozama korištenim u odraslih bolesnika s endogenim Cushingovim sindromom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ketokonazol je slaba dibazična tvar te joj je za rastvaranje i apsorpciju potrebna kisela okolina. Srednje vršne koncentracije u plazmi od približno 3,5 µg/ml postižu se unutar 1 do 2 sata nakon peroralne primjene pojedinačne doze od 200 mg uzete s obrokom.

C_{max} i AUC povećavaju se više od proporcionalnog povećanja s dozom. U stanju dinamičke ravnoteže, srednje vršne koncentracije od 1,7 µg/ml do 15,6 µg/ml prijavljene su za ukupne dnevne doze od 200 mg do 1200 mg.

Distribucija

In vitro, vezanje na proteine u plazmi iznosi približno 99 %, uglavnom na albuminsku frakciju. Ketokonazol se u velikoj mjeri distribuira u tkiva. Međutim, samo zanemarivi dio ketokonazola dopijeva u cerebrospinalnu tekućinu.

Biotransformacija

Ketokonazol se u velikoj mjeri metabolizira u velik broj inaktivnih metabolita. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je CYP3A4 glavni enzim uključen u metabolizam ketokonazola.

Glavni identificirani metabolički putevi su oksidacija i degradacija imidazolnih i piperazinskih prstenova, oksidativna O-dealkilacija i aromatska hidroksilacija.

Ketokonazol je snažan inhibitor enzima CYP3A4 i P-glikoproteina. Nije dokazano da ketokonazol inducira vlastiti metabolizam.

Eliminacija

Eliminacija iz plazme je bifazična s poluvijekom od 2 sata tijekom prvih 10 sati i 8 sati nakon toga. Poluvijek ketokonazola povećava se s dozom i trajanjem liječenja. Pri dozama > 400 mg/dan prijavljen je poluvijek od 3 do 10 sati. Oko 13 % doze izlučuje se urinom, od čega 2 do 4 % kao nepromijenjen lijek. Glavni put eliminacije putem žuči vodi u intestinalni trakt.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

Ograničeni podaci pokazuju da su farmakokinetički parametri (AUC, C_{max} i poluvijek) ketokonazola za doze od 5 do 10 mg/kg/dan, što približno odgovara dnevnoj dozi od 200 do 800 mg, slični u pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Farmakokinetika ketokonazola nije se značajno razlikovala u bolesnika s oštećenjem bubrega u odnosu na zdrave ispitanike.

Stariji bolesnici

Nisu provedena službena ispitivanja utjecaja dobi na farmakokinetiku Ketoconazolea HRA. Nema podataka koji bi ukazivali na potrebu posebne prilagodbe doze u ovoj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki profil ketokonazola utvrđen je na temelju dugotrajnih ispitivanja na štakorima i psima.

Slučajevi lomljivih kosti i prijeloma nogu prijavljeni su u štakora, no nisu primijećeni u drugih vrsta.

U skladu s farmakološkim djelovanjem ketokonazola primijećeno je djelovanje na nadbubrežne i spolne žlijezde štakora i pasa.

Nakon ponovljene primjene ketokonazola u štakora i pasa prijavljene su povišene razine jetrenih enzima i histološke promjene na jetri koje se sastoje od akumulacije lipofuscina u hepatocitima povezane s dozom.

Elektrofiziološka ispitivanja su pokazala da ketokonazol inhibira brzo aktivirajuću komponentu odgođene ispravljačke kalijeve struje u srcu, da produljuje trajanje akcijskog potencijala te da može produljiti QT interval. Međutim, nisu zabilježene promjene na EKG-a u pasa pri dnevnim dozama do 40 mg/kg primjenjivanim tijekom 12 mjeseci.

Ketokonazol nije pokazao genotoksičnost *in vitro* ni *in vivo*. Međutim, genotoksični potencijal nije u potpunosti utvrđen za predviđeni režim doziranja u liječenju endogenog Cushingovog sindroma. Ketokonazol nije karcinogen.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti ketokonazol je štetno utjecao na plodnost mužjaka i ženki. Doze od 25 mg/kg i više u mužjaka štakora i pasa uzrokovale su abnormalnosti u spermi i smanjile plodnost štakora. Ketokonazol u dozama do 40 mg/kg nije utjecao na plodnost ženki štakora, dok su doze od 75 mg/kg i više uzrokovale smanjenje stope trudnoća i broj mjesta implantacije. Doze od 80 i 160 mg/kg inhibirale su ovulaciju u nezrelih štakora. Pri dozama od 40 mg/kg/dan i više ketokonazol pokazuje znakove embriotoksičnosti i teratogenosti u štakora i kunića. Teratogeni učinci uočeni su u obliku skeletnih anomalija, uključujući rascjep nepca, brahidaktiliju, ektrodaktiliju i sindaktiliju. Liječenje mladih štakora tijekom 30 dana od 21. dana života uzrokovalo je odgodu pojave puberteta. Ne može se isključiti utjecaj na humanu reprodukciju.

Ispitivanja provedena na skotnim štakorima i zamorcima s ³H-ketokonazolom pokazuju da ketokonazol prolazi kroz placentu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
povidon
mikrokristalična celuloza
silicijev dioksid, koloidni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister s 10 tableta
Pakiranje sadrži 6 blistera po 10 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/965

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept

(vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje sigurnosti nakon dobivanja odobrenja: Uspostavljanje opservacijskog registra u više država za prikupljanje kliničkih informacija o bolesnicima s Cushingovim sindromom koji uzimaju ketokonazol (po mogućnosti uz korištenje postojećeg Europskog registra bolesnika s Cushingovim sindromom (ERCUSYN)) radi utvrđivanja obrazaca uzimanja lijeka i dokumentiranja sigurnosti (npr. hepatotoksičnost, produljenje QT intervala) i djelotvornosti ketokonazola	Godišnje podnošenje

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ketoconazole HRA 200 mg tablete
ketokonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg ketokonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Više informacija potražite u Uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/965

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ketoconazole HRA

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ketoconazole HRA 200 mg tablete
ketokonazol

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HRA Pharma

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Ketoconazole HRA 200 mg tablete ketokonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ketoconazole HRA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ketoconazole HRA
3. Kako uzimati Ketoconazole HRA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ketoconazole HRA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ketoconazole HRA i za što se koristi

Ketoconazole HRA je lijek koji sadrži djelatnu tvar ketokonazol. Koristi se za liječenje endogenog Cushingovog sindroma (kada tijelo proizvodi previše kortizola) u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Cushingov sindrom uzrokuje prekomjerna proizvodnja hormona koji se zove kortizol, a proizvodi se u nadbubrežnim žlijezdama. Ketoconazole HRA može inhibirati aktivnost enzima odgovornih za sintezu kortizola te time smanjiti prekomjernu proizvodnju kortizola u Vašem tijelu i poboljšati simptome Cushingovog sindroma.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ketoconazole HRA

Nemojte uzimati Ketoconazole HRA

- ako ste alergični na ketokonazol i/ili bilo koji imidazolni antimikotik ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate problema s jetrom
- ako ste trudni
- ako dojite
- ako imate nepravilni srčani ritam u povijesti bolesti
- ako uzimate neke od sljedećih lijekova:
 - određene lijekove za snižavanje kolesterola u krvi: simvastatin, atorvastatin, lovastatin
 - određene lijekove za srce: eplerenon, dronedaron, dizopiramid, felodipin, nizoldipin, ranolazin
 - određene lijekove za liječenje malarije: kinidin, halofantrin
 - određene lijekove za teške mentalne poremećaje i tešku depresiju: pimoziid, sertindol, lurasidon, kvetiapin
 - određene lijekove protiv alergija: mizolastin
 - dabigatran – lijek za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka

- određene lijekove za spavanje i anksioznost: triazolam, alprazolam, midazolam (primijenjen kroz usta)
- određene lijekove protiv napadaja migrene: dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin i metilergometrin (metilergonovin)
- određene lijekove koji se koriste kod karcinoma: irinotekan, everolimus
- sirolimus: koristi se za sprječavanje odbacivanja transplantiranog bubrega
- tolvaptan koji se koristi za specifičnu bolest pod nazivom „sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona”
- vardenafil u muškaraca starijih od 75 godina - lijek za liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca
- određene lijekove za HIV: sakvinavir/ritonavir, sakvinavir
- metadon: lijek za liječenje ovisnosti o drogama
- U bolesnika s poremećajima rada bubrega:
 - kolhicin: lijek za liječenje gihta
 - fezoterodin i solifenacin: lijekovi za liječenje simptoma preaktivnog mokraćnog mjehura
 - telitromicin i klaritromicin: lijekovi za liječenje infekcija

Nemojte uzimati Ketoconazole HRA ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, prije nego uzmete Ketoconazole HRA razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ketoconazole HRA.

Bolest jetre

Obavijestite liječnika ako imate bolest jetre u povijesti bolesti. Trebate znati da će liječnik redovito pratiti Vaše razine jetrenih enzima prije početka liječenja, jednom tjednom u prvih mjeseca dana liječenja Ketoconazoleom HRA, a potom jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci zbog rizika od ozbiljne toksičnosti za jetru. Nakon toga liječnik će razine jetrenih enzima ponovno provjeravati ako povisi Vašu dnevnu dozu ketokonazola. **Ako se ne osjećate dobro ili ako imate simptome poput gubitka apetita, mučnine, povraćanja, umora, žutice, bola u trbuhu ili tamne mokraće prestanite uzimati lijek i odmah obavijestite svog liječnika.**

Posebni režim doziranja

Ako istovremeno s Ketoconazoleom HRA uzimate nadomjesnu terapiju glukokortikoidima, Vaš liječnik objasniti će Vam kako prilagoditi nadomjesnu terapiju glukokortikoidima ako ste pod stresom, morate na operaciju ili imate infekciju. Osim toga morate posjedovati iskaznicu za hitne slučajeve i biti opremljeni glukokortikoidnim setom za hitne slučajeve.

Funkcija nadbubrežne žlijezde

Funkcija Vaše nadbubrežne žlijezde redovito će se pratiti budući da je to dio standardne skrbi u praćenju tijekom liječenja Cushingovog sindroma i budući da tijekom liječenja može doći do zatajivanja nadbubrežne žlijezde. Ako imate simptome poput osjećaja slabosti, umora, gubitka apetita, mučnine, povraćanja ili niskog krvnog tlaka odmah obavijestite svog liječnika.

Bolest srca

Ketoconazole HRA može promijeniti otkucaje Vašeg srca - to može biti ozbiljno. **Ako tijekom liječenja osjetite lupanje srca ili nepravilne otkucaje srca, odmah obavijestite svog liječnika.**

Kiselost želuca

Najmanje 2 sata nakon unosa Ketoconazolea HRA ne smijete uzimati antacide (npr. aluminijev hidroksid) ili druge lijekove za želučane tegobe uzrokovane kiselinom.

Uporaba s pasireotidom

Obavijestite liječnika ako uzimate pasireotid, drugi lijek za liječenje jedne podvrste Cushingovog sindroma, jer može uzrokovati teške nuspojave u bolesnika sa srčanim poremećajima.

Istovremeni upalni/autoimuni poremećaji

Obavijestite liječnika ako imate autoimuni poremećaj kako bi Vas mogao pomno pratiti.

Ketoconazole HRA i alkohol

Tijekom uzimanja Ketoconazolea HRA nemojte konzumirati alkohol jer može uzrokovati reakcije slične disulfiramu (vrlo neugodna reakcija obilježena prvenstveno jakim navalama crvenila).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne preporučuje se za djecu mlađu od 12 godina zbog nedostatnih podataka o primjeni lijeka u ovih bolesnika.

Drugi lijekovi i Ketoconazole HRA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. **Neki lijekovi ne smiju se uzimati s Ketoconazoleom HRA (pogledajte dio 2).** Upitajte liječnika ili ljekarnika za više informacija ako Ketoconazole HRA uzimate s drugim lijekovima.

Lijekovi koji mogu uzrokovati interakcije s Ketoconazoleom HRA:

- peroralni lijekovi protiv zgrušavanja krvi (primijenjeni kroz usta): rivaroksaban, cilostazol, varfarin i drugi lijekovi slični kumarinu
- lijekovi protiv HIV-a kao što su maravirok, indinavir, nevirapin, ritonavir
- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje raka poput vinka alkaloida, busulfana, docetaksela, erlotiniba, imatiniba, dasatiniba, sunitiniba, lapatiniba, nilotiniba, borteomomiba, paklitaksela, vinkristina, vinblastina
- određeni lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija: rifabutin, telitromicin, rifampicin, izoniazid, klaritromicin
- određeni antidiabetici: repaglinid, saksagliptin
- određeni lijekovi koji se koriste za psihičke poremećaje: buspiron, aripipazol, haloperidol, reboksetin, risperidon
- određeni lijekovi za srce - verapamil, digoksin, nadolol, aliskiren
- određeni antiepileptici: karbazepin, fenitoin
- određeni glukokortikoidi - kao što su budezonid, flutikazon, deksametazon, metilprednizolon, ciklezonid
- određeni jaki lijekovi protiv boli (narkotici) - kao što su alfentanil, fentanil, buprenorfin (injekcije i sublingvalno), oksikodon
- određeni lijekovi protiv mučnine i povraćanja: domperidon, aprepitant
- drugi lijekovi: sildenafil, solifenacin, tolterodin, mitotan, prazikvantel, eletriptan, fezoterodin, salmeterol, bosentan, midazolam (u obliku injekcije), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinalkacet, takrolimus, ebastin, ciklosporine, kolhicin

Najmanje 2 sata nakon unosa Ketoconazolea HRA ne smijete uzimati antacide (npr. aluminijev hidroksid) ili druge lijekove za želučane tegobe uzrokovane kiselinom (pogledajte dio Upozorenja i mjere opreza).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ovaj lijek ne smije se uzimati u trudnoći. Ako mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjeti, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako uzimate Ketoconazole HRA, nemojte dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prijavljeni su slučajevi omaglice ili izrazite pospanosti tijekom liječenja Ketoconazoleom HRA. Ako osjetite ove simptome, nemojte voziti ili upravljati strojevima.

Ketoconazole HRA sadrži laktozu

Ako Vam je Vaš liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Ketoconazole HRA

Liječenje moraju započeti i pratiti liječnici specijalisti endokrinologije.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja kontrolirati krv kako bi otkrio moguće abnormalnosti te kako bi mjerio razine kortizola. Prilagodit će dozu Vašem stanju kako bi se ponovno uspostavile normalne razine kortizola.

Preporučena početna doza obično iznosi 600 mg na dan kroz usta (3 tablete na dan podijeljene u 3 doze). Za ponovno uspostavljanje normalnih razina kortizola u Vašem tijelu može biti potrebna dnevna doza od 400 mg na dan (2 tablete) do 1200 mg na dan (6 tableta) koja se uzima kroz usta podijeljena u 2 do 3 doze.

Ako uzmete više Ketoconazolea HRA nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Ketoconazolea HRA od propisane doze, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ketoconazole HRA

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako zaboravite uzeti jednu dozu, uzmite je čim se sjetite. Zatim lijek nastavite uzimati prema uobičajenom rasporedu kako je propisano. Nemojte sami mijenjati propisanu dozu.

Ako prestanete uzimati Ketoconazole HRA

Ako prekinete liječenje Ketoconazoleom HRA, Vaše će se razine kortizola možda opet povećati i može doći do ponovne pojave simptoma. Stoga ne prekidajte liječenje Ketoconazoleom HRA osim ako tako ne odredi Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Rijetko može doći do problema s jetrom (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).

Prestanite uzimati Ketoconazole HRA i odmah obavijestite liječnika ako osjetite neki od sljedećih simptoma:

- dugotrajna jaka glavobolja ili zamućen vid
- izražen gubitak apetita (anoreksija)
- gubitak težine
- mučnina ili povraćanje
- neobičan umor ili vrućica
- bol u trbuhu
- slabost mišića
- žuta boja kože ili žute bjeloočnice
- neobično tamna mokraća ili blijeda stolica

Može doći do ozbiljne nuspojave zatajivanja nadbubrežne žlijezde. Ketoconazole HRA može privremeno sniziti količinu hormona (kortizola) koju proizvodi Vaša nadbubrežna žlijezda na razine niže od normalnih, ali Vaš će liječnik to ispraviti propisivanjem odgovarajuće hormonske terapije ili prilagodbom doze Ketoconazolea HRA. Ako imate simptome poput osjećaja slabosti, umora, gubitka apetita, mučnine, povraćanja ili niskog krvnog tlaka, odmah obavijestite svog liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišene razine jetrenih enzima u krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- zatajivanje nadbubrežne žlijezde (smanjenje količine hormona (kortizol))
- mučnina
- bol u truhu
- povraćanje
- proljev
- kožne reakcije (svrbež, osip)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije koje u rijetkim slučajevima mogu biti ozbiljne
- promjena laboratorijskih markera
- smanjen broj krvnih pločica
- glavobolja
- omaglica
- pospanost
- kožne reakcije (urtikarija)
- gubitak kose
- umor

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- ozbiljni problemi s jetrom

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- pireksija (vrućica)

Nuspojave čija je učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- nesаница
- nervoza
- intolerancija na alkohol
- gubitak apetita ili povećan apetit
- povećan intrakranijalni tlak
- osjećaj trnaca ili bockanja
- odbojnost prema svjetlu
- krvarenje iz nosa
- dispepsija (probavne tegobe)
- vjetrovi
- promjena boje jezika
- suhoća usta
- poremećen osjećaj okusa
- crvenilo kože
- mialgija (bol u mišićima)
- artralgija (bol u zglobovima)
- menstrualni poremećaji
- azoospermija (odsutnost spermija)
- erektilna disfunkcija
- ginekomastija (povećanje tkiva dojke u muškaraca)
- periferni edem (nakupljanje tekućine u ekstremitetima)
- malaksalost
- navale vrućine
- prolazno smanjenje razina testosterona, muškog hormona (androgena) koji proizvodi tijelo, uglavnom u testisima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ketoconazole HRA

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ketoconazole HRA 200 mg tablete sadrže

- Djelatna tvar je ketokonazol.
- Drugi sastojci su kukuruzni škrob, laktoza hidrat, povidon, mikrokristalična celuloza, silicijev dioksid, koloidni, magnezijev stearat

Kako Ketoconazole HRA 200 mg tablete izgledaju i sadržaj pakiranja

Ketoconazole HRA dostupan je u pakiranju od 60 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Pariz
Francuska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Lietuva

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

България

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Luxembourg/Luxemburg

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Česká republika

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Magyarország

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Danmark

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Malta

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Deutschland

HRA Pharma Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

Nederland

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Eesti

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Norge

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Ελλάδα

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Österreich

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

España

Polska

HRA Pharma Iberia S.L.
Tel: + 34 902 107 428

France

HRA Pharma France
Tel: + 33 (0)1 53 24 81 00

Hrvatska

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Ireland

HRA Pharma UK & Ireland Ltd
Tel: 1800 812 984

Ísland

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Italia

HRA Pharma Italia srl
Tel: + 39 06 541 44 60

Κύπρος

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Latvija

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Portugal

HRA Pharma Iberia S.L.
Tel: +351-707501996

România

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Slovenija

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Slovenská republika

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Suomi/Finland

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Sverige

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

United Kingdom

HRA Pharma UK & Ireland Ltd
Tel: 0800 917 9548

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge web stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.