

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketoconazole HRA 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ketoconazolum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 19 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Téměř bílá až světle krémová kulatá bikonvexní tableta o průměru 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ketoconazole HRA je indikován k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahájení a průběh léčby má být pod dohledem lékaře se zkušenostmi v oboru endokrinologie nebo interní medicíny dostatečně vybaveného pro monitorování biochemické odpovědi, protože dávku je nutno upravit podle léčebných potřeb pacienta na základě normalizace hladiny kortizolu.

Dávkování

Zahájení léčby

Doporučená počáteční dávka u dospělých a dospívajících je 400–600 mg/den užívaná perorálně a rozdělená do dvou až tří dávek. Tato dávka může být rychle zvýšena až na 800–1 200 mg denně rozdělená do dvou až tří dávek.

Po zahájení léčby má být vždy po několika dnech/týdnech kontrolována hladina volného kortizolu v moči za 24 hodin.

Úprava dávky

Denní dávka ketokonazolu se má pravidelně individuálně upravovat s cílem normalizovat hladiny volného kortizolu v moči a/nebo hladiny kortizolu v plasmě.

- Zvýšení denní dávky o 200 mg každých 7 až 28 dní může být zváženo v případě, že hladiny volného kortizolu v moči a/nebo hladiny kortizolu v plasmě překračují normální hodnoty, dokud je dávka pacientem tolerována;
Pro obnovu normální hladiny kortizolu může být třeba udržovací dávka v rozmezí od 400 mg do maximální dávky 1 200 mg denně užívaná perorálně ve 2-3 rozdělených denních dávkách. Ve většině publikací se uvádí udržovací dávka v rozmezí 600 mg až 800 mg denně;
- Jakmile je stanovena účinná dávka ketokonazolu, pak sledování hladiny volného kortizolu v moči a/nebo hladiny kortizolu v plasmě stačí provádět jednou za 3 až 6 měsíců (viz bod 4.4);
- V případě adrenální insuficience a v závislosti na závažnosti stavu může být nutné dávku ketokonazolu snížit alespoň o 200 mg denně nebo léčbu dočasně přerušit, případně přidat léčbu kortikosteroidy až do upravení stavu. Pak lze podávání ketokonazolu obnovit v nižší dávce (viz bod 4.4);
- Léčbu ketokonazolem lze přerušit náhle bez nutnosti postupného snižování dávky, pokud to vyžaduje změna léčebné strategie (například operace).

Sledování funkce jater

Před zahájením léčby je nutné:

- Stanovit hladiny jaterních enzymů (AST, ALT, gamaglutamyltransferázy a alkalické fosfatázy) a bilirubinu.
- Informovat pacienta o riziku hepatotoxicity, včetně nutnosti okamžitě přerušit léčbu a kontaktovat lékaře v případě, že se nebude cítit dobře, nebo v případě příznaků jako je anorexie, nauzea, zvracení, nadměrná únava, žloutenka, bolest břicha nebo tmavá moč. Pokud se objeví kterýkoliv z těchto příznaků, je třeba ihned zastavit léčbu a provést jaterní testy.

Kvůli známé hepatotoxicitě ketokonazolu nesmí být léčba zahájena u pacientů s hladinou jaterních enzymů zvýšenou o víc než dvojnásobek horní hranice normálu (viz bod 4.3).

Během léčby:

- Je třeba pacienta pečlivě sledovat.
- V častých intervalech je třeba provádět měření hladiny jaterních enzymů (AST, ALT, gamaglutamyltransferázy a alkalické fosfatázy) a bilirubinu:
 - o Jednou týdně první měsíc po zahájení léčby.
 - o Pak jednou měsíčně po dobu 6 měsíců.
 - o Jednou týdně první měsíc po každém zvýšení dávky.

V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů o méně než trojnásobek horní hranice normálu, je třeba častější sledování funkce jater a snížení denní dávky alespoň o 200 mg.

V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů o trojnásobek horní hranice normálu nebo více je nutno podávání ketokonazolu ihned zastavit a tuto léčbu již neobnovovat z důvodu rizika závažné jaterní toxicity. Podávání ketokonazolu má být neprodleně přerušeno, pokud se objeví klinické příznaky hepatitidy.

V případě dlouhodobé léčby (delší než 6 měsíců):

Ačkoliv hepatotoxicita se obvykle vyskytuje na počátku léčby a během prvních šesti měsíců léčby, je třeba sledovat hladiny jaterních enzymů podle lékařských kritérií i nadále. Jako preventivní opatření se má po zvýšení dávky po prvních šesti měsících obnovit režim sledování hladin jaterních enzymů jednou týdně po dobu jednoho měsíce.

Dávkování v případě udržovací léčby

Následnou udržovací dávku lze podávat dvěma způsoby:

- Režim pouhého blokování: udržovací dávku ketokonazolu lze podávat tak, jak je popsáno výše.
- Režim blokování a náhrady: udržovací dávku ketokonazolu je třeba dále zvýšit o 200 mg a přidat souběžnou léčbu kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Údaje o užívání ketokonazolu u pacientů starších 65 let jsou omezené, ale neexistují důkazy o tom, že by pro tyto pacienty byla potřeba specifická úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Ačkoliv jsou dostupné údaje omezené, farmakokinetika ketokonazolu se u pacientů s poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými subjekty nijak výrazně neliší, a proto se u těchto pacientů nedoporučuje žádná specifická úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Ketokonazol je u pacientů s akutní nebo chronickou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.3). U pacientů s hladinami jaterních enzymů vyššími než 2násobek horní hranice normálu se léčba nesmí zahajovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ketoconazole HRA u dětí ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypersenzitivita na jakékoliv antimykotikum imidazolového typu
- Akutní nebo chronické jaterní onemocnění a/nebo zvýšená hladina jaterních enzymů před zahájením léčby o více než dvojnásobek horní hranice normálu (viz body 4.2 a 4.4)
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Vrozená nebo dokumentovaná získaná prodloužení QTc
- Souběžná léčba některým z následujících léčivých přípravků, kdy by případná interakce mohla vést k potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům (viz bod 4.5):
 - o Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované CYP3A4 (např. simvastatin, atorvastatin a lovastatin) z důvodu zvýšeného rizika toxicity kosterního svalstva včetně rhabdomyolýzy;
 - o Eplerenon z důvodu zvýšeného rizika hyperkalemie a hypotenze;
 - o Látky, jejichž plasmatické koncentrace se mohou zvýšit a které mají potenciál prodloužení QT intervalu: methadon, disopyramid, chinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sachinavir (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrát denně), ranolazin, mizolastin, halofantrin;
 - o Dabigatran z důvodu zvýšeného rizika krvácení;
 - o Triazolam, perorálně podávaný midazolam a alprazolam z důvodu potenciální prodloužené nebo zvýšené sedace a respirační deprese;
 - o Námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin a methylegometrin (methylegonovin) z důvodu zvýšeného rizika ergotismu a dalších závažných vazospastických nežádoucích účinků;
 - o Lurasidon;
 - o Quetiapin z důvodu zvýšeného rizika toxicity;

- Telithromycin a clarithromycin u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin z důvodu zvýšeného rizika hepatotoxicity a prodloužení QT intervalu;
- Felodipin, nisoldipin z důvodu zvýšeného rizika otoků a kongestivního srdečního selhání;
- Kolchicin u pacientů s poruchou funkce ledvin z důvodu zvýšeného rizika závažných nežádoucích účinků;
- Irinotekan z důvodu změny metabolismu tohoto léčivého přípravku;
- Everolimus, sirolimus (rovněž nazývaný rapamycin) z důvodu zvýšených plasmatických koncentrací těchto léčivých přípravků;
- Vardenafil u mužů starších 75 let z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků;
- Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků;
- Fesoterodin a solifenacin u pacientů s poruchou funkce ledvin;
- Tolvaptan užívaný v případě specifické poruchy, která se nazývá „syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu“.

Výše uvedený přehled nezahrnuje všechny látky, které mohou vstupovat do interakcí s ketokonazolem a vést k potenciálně život ohrožujícím reakcím.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledování funkce jater

U všech pacientů užívajících ketokonazol se mají pravidelně sledovat hladiny jaterních enzymů. Pečlivé sledování pacientů je nutné kvůli riziku závažné jaterní toxicity (viz bod 4.2).

Sledování funkce nadledvin

Funkci nadledvin je třeba sledovat pravidelně, protože adrenální insuficience může nastat v průběhu léčby při relativním nedostatku kortizolu v důsledku zvýšené potřeby glukokortikoidů (například v případě stresu, operace nebo infekce); anebo v případě příliš vysoké dávky ketokonazolu (u pacientů léčených v režimu blokování); nebo v případě nedostatečné léčby glukokortikoidy (u pacientů léčených v režimu blokování a náhrady). Je třeba sledovat hladiny kortizolu v séru nebo plasmě, ve slinách a/nebo hladiny volného kortizolu v moči, a to hned během prvního týdne po zahájení léčby ketokonazolem a pak nadále v pravidelných intervalech. Jakmile se hladiny volného kortizolu v moči/kortizolu v séru nebo plasmě normalizují nebo se přiblíží cílové hodnotě a stanoví se účinná dávka ketokonazolu, stačí pak kontrolu provádět jednou za 3-6 měsíců (viz bod 4.2, kde je uvedena úprava dávky v případě adrenální insuficience).

Všichni pacienti mají být sledováni a informováni o známkách a příznacích spojených s nízkou hladinou kortizolu (např. slabost, nadměrná únava, anorexie, nauzea, zvracení, úbytek tělesné hmotnosti, hypotenze, hyponatremie, hyperkalemie a/nebo hypoglykemie).

Pokud klinické příznaky naznačují možnou adrenální insuficienci, je třeba změřit hladinu kortizolu a dočasně přerušit podávání ketokonazolu nebo snížit dávkování a v případě potřeby zahájit substituci kortikosteroidy. Pak je možno podávání ketokonazolu obnovit v nižší dávce (viz bod 4.2).

Režim blokování a náhrady

Pacienti léčení v režimu blokování a náhrady mají být poučeni o nutnosti úpravy dávky glukokortikoidové náhradní léčby v případě stresu (viz bod 4.2). Kromě toho mají obdržet kartičku s informacemi pro lékařskou pohotovost a záchrannou sadu pro podání glukokortikoidů.

Sledování QTc intervalu

Doporučuje se sledovat vliv léčby na QTc interval. EKG vyšetření má být provedeno:

- Před zahájením léčby ketokonazolem
- Během prvního týdne po zahájení léčby
- A dále podle klinických indikací.

V případě současného podání léčivého přípravku se známými účinky na prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.5) se doporučuje pravidelné provádění EKG

Antikoncepce

Ženám musí být podány podrobné informace o prevenci těhotenství. Minimálním požadavkem pro ženy ve fertilním věku je používání účinného způsobu antikoncepce (viz bod 4.6).

Snížená acidita žaludku

V případě snížené acidity žaludku se snižuje vstřebávání. Minimálně 2 hodiny po podání ketokonazolu se nesmí užít žádné léčivé přípravky neutralizující žaludeční kyseliny (jako je hydroxid hlinitý). U pacientů s absencí kyseliny chlorovodíkové v žaludeční šťávě, jako v případě některých pacientů s AIDS a pacientů užívajících přípravky potlačující sekreci žaludečních kyselin (jako jsou H₂-antagonisté, inhibitory protonové pumpy), se doporučuje podávat ketokonazol s kyselým nápojem jako je cola nebo pomerančový džus. Pokud se k souběžně užívanému léčivému přípravku přidají nebo se odeberou supresory sekrece žaludečních kyselin, je třeba upravit dávku ketokonazolu podle hladiny kortizolu.

Potenciální interakce s jinými léčivými přípravky

Ketokonazol se vyznačuje vysokým potenciálem klinicky významných interakcí s jinými léčivými přípravky. Ketokonazol je především metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Současné podání silných enzymových induktorů CYP3A4 může snížit biologickou dostupnost ketokonazolu. Při zahájení léčby ketokonazolem má být provedena kontrola souběžné léčby, neboť ketokonazol je známý silný inhibitor CYP3A4. Je třeba si prostudovat souhrny údajů o přípravku všech souběžně podávaných léčivých přípravků, zejména body, ve kterých se hovoří o podávání společně se silnými inhibitory CYP3A4.

Ketokonazol je silný inhibitor CYP3A4: inhibice CYP3A4 ketokonazolem může zvýšit účinky řady léčivých přípravků, které jsou metabolizovány tímto enzymovým systémem (viz bod 4.5).

Ketokonazol je také silný inhibitor P-gp: inhibice P-gp ketokonazolem může zvýšit účinky léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp (viz bod 4.5).

Substráty metabolizované CYP3A4 a P-gp, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, mohou být kontraindikovány nebo nedoporučeny v závislosti na pozorovaném nebo očekávaném účinku společně s ketokonazolem (tj. důsledkem je zvýšení koncentrace v plazmě, AUC, C_{max} léčivých přípravků) a známých terapeutických rozmezí léků. Některé kombinace mohou vést ke zvýšenému riziku komorové tachyarytmie, včetně výskytu torsade de pointes, což je potenciálně fatální arytmie (viz tabulka 1 Interakce a doporučení pro současné podání s jinými léčivými, bod 4.5).

Podávání společně s hepatotoxickými léčivými přípravky

Společné podávání ketokonazolu s jinými léčivými přípravky se známým potenciálně hepatotoxickým účinkem (jako je např. paracetamol) se nedoporučuje, protože tato kombinace může zvýšit riziko poškození jater.

Podávání společně s pasireotidem

Souběžné užívání ketokonazolu a pasireotidu se nedoporučuje, protože tato kombinace může vést k prodloužení QT intervalu u pacientů se známou poruchou srdečního rytmu (viz bod 4.5).

Souběžné zánětlivé/autoimunitní poruchy

Po remisi Cushingova syndromu jsou popsány exacerbace nebo vznik zánětlivých/autoimunitních poruch, a to i při následné léčbě ketokonazolem. Pacienti s Cushingovým syndromem a souběžnou zánětlivou nebo autoimunitní poruchou mají být po normalizaci hladiny kortizolu ketokonazolem pod lékařským dohledem.

Alkohol

Pacientům je třeba doporučit, aby se během léčby zdrželi konzumace alkoholických nápojů (viz bod 4.5).

Upozornění týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžná léčba léčivými přípravky, které jsou během léčby ketokonazolem kontraindikovány, což může vést k potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům:

- Inhibitory HMG-CoA reduktázy metabolizované CYP3A4 (např. simvastatin, atorvastatin a lovastatin) z důvodu zvýšeného rizika toxicity kosterního svalstva včetně rhabdomyolýzy
- Eplerenon kvůli zvýšenému riziku hyperkalemie a hypotenze
- Látky, jejichž plasmatické koncentrace se mohou zvýšit a které mají potenciál prodloužení QT intervalu: methadon, disopyramid, chinidin, dronedaron, pimozid, sertindol, sachinavir (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrát denně), ranolazin, mizolastin, halofantrin
- Dabigatran kvůli zvýšenému riziku krvácení
- Triazolam, perorálně podávaný midazolam a alprazolam kvůli potenciální prolongované nebo zvýšené sedaci a respirační depresi
- Námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin a methylelrgometrin (methylelrgonovin) kvůli zvýšenému riziku ergotismu a dalších závažných vazospastických nežádoucích účinků
- Lurasidon
- Quetiapin kvůli zvýšenému riziku toxicity
- Telithromycin a clarithromycin u pacientů se závažným postižením funkce ledvin kvůli zvýšenému riziku hepatotoxicity a prodloužení QT intervalu
- Felodipin, nisoldipin kvůli zvýšenému riziku otoků a kongestivního srdečního selhání
- Kolchicin u pacientů s poruchou funkce ledvin kvůli zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků
- Irinotekan kvůli změně metabolismu tohoto léčivého přípravku
- Everolimus, sirolimus (rovněž nazývaný rapamycin) kvůli zvýšeným plasmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků
- Vardenafil u mužů starších 75 let kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků
- Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků
- Fesoterodin a solifenacin u pacientů s poruchou funkce ledvin
- Tolvaptan užívaný v případě specifické poruchy, která se nazývá „syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu“

Výše uvedený přehled nezahrnuje všechny léky, které mohou vstupovat do interakcí s ketokonazolem a vést k potenciálně život ohrožujícím reakcím.

Léčivé přípravky ovlivňující vstřebávání ketokonazolu

Léčivé přípravky ovlivňující žaludeční aciditu zhoršují vstřebávání ketokonazolu (viz bod 4.4).

Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus ketokonazolu

Ketokonazol je převážně metabolizován prostřednictvím cytochromu CYP3A4.

Léčivé přípravky indukující enzymy, jako je rifampicin, rifabutin, karbamazepin, isoniazid, nevirapin, mitotan a fenytoin, mohou významně snížit biologickou dostupnost ketokonazolu. Proto se užívání ketokonazolu a silných enzymových induktorů nedoporučuje.

Silné inhibitory CYP3A4 (například antivirotika jako je ritonavir, darunavir potencovaný ritonavirem a fosamprenavir potencovaný ritonavirem) mohou zvýšit biologickou dostupnost ketokonazolu, proto je třeba tyto léčivé přípravky při podávání společně s ketokonazolem podávat opatrně a pacienty je třeba pečlivě sledovat z hlediska známek a příznaků adrenální insuficience. Dávka ketokonazolu má být odpovídajícím způsobem upravena.

Účinky ketokonazolu na metabolismus jiných léčivých přípravků

- Ketokonazol je silný inhibitor CYP3A4 a může proto inhibovat metabolismus léčivých přípravků, které jsou metabolizovány tímto enzymem. To může vést ke zvýšení nebo prodloužení jejich účinku, včetně nežádoucích účinků.
- Údaje *in vitro* naznačují, že ketokonazol je inhibitorem CYP1A2 a významně neinhibuje cytochromy CYP 2A6 a 2E1. V klinicky významných koncentracích nelze vyloučit inhibici CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 a 2D6 způsobenou ketokonazolem.
- Ketokonazol může inhibovat transport léčivých přípravků pomocí P-gp, což může zvyšovat plasmatické koncentrace těchto léčivých přípravků.
- Ketokonazol potlačuje BCRP (protein rezistence proti rakovině prsu) ve studiích *in vitro*. Údaje o inhibici ukazují, že nelze vyloučit riziko interakce se substráty BCRP na systémové úrovni u velmi vysokých dávek ketokonazolu. Avšak ketokonazol může při klinicky významných koncentracích působit jako inhibitor BCRP ve střevech. Vzhledem k rychlé absorpci ketokonazolu stačí podání substrátů BCRP odložit o 2 hodiny po podání ketokonazolu.

Tabulka 1 Interakce a doporučení pro současné podání s jinými léčivými přípravky.

Tabulka níže uvádí interakce mezi ketokonazolem a jinými léčivými přípravky (zvýšení účinku je označeno šipkou nahoru „↑“, snížení šipkou dolů „↓“, a vodorovná šipka „↔“ označuje, že nedochází k žádné změně). Níže uvedené stupně interakce nejsou absolutní hodnoty a mohou záviset na podané dávce ketokonazolu, tj. řada uváděných účinků je výsledkem dávky 200 mg ketokonazolu a v případě vyšší dávky nebo kratšího intervalu mezi dávkami může být očekávána silnější interakce. Následující přehled není úplným přehledem interakcí ketokonazolu s jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
<i>Analgetické opioidy</i>		
Methadon	Potenciál ↑ plasmatických koncentrací methadonu	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku závažných kardiovaskulárních příhod včetně prodloužení QT intervalu a torsade de pointes, nebo respirační deprese či deprese CNS (viz bod 4.3).
Buprenorfin podávaný intravenózně nebo sublinguálně	Buprenorfin: AUC: ↑ 1,5krát C _{max} : ↑ 1,7krát	Pečlivé sledování. Úprava dávky buprenorfinu podle potřeby.
Alfentanil, fentanyl	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace alfentanilu a fentanylu	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu nežádoucích účinků (respirační deprese, sedace). Může být nutné snížení dávky alfentanilu a fentanylu.
Oxykodon	Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace oxykodonu	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky oxykodonu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
Antiarytmika		
Disopyramid Chinidin	Potenciál ↑plasmatické koncentrace disopyramidu a chinidinu	Kontraindikováno kvůli riziku závažných kardiovaskulárních příhod včetně prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3).
Dronedaron	Opakované dávky 200 mg ketokonazolu denně vedly k 17násobnému zvýšení účinků dronedaronu	
Digoxin	Potenciál ↑plasmatické koncentrace digoxinu	Doporučuje se pečlivé sledování hladin digoxinu.
Antikoagulační přípravky a antiagregancia		
Dabigatran	Dabigatran AUC: ↑ 2,6krát C _{max} : ↑2,5krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 2,6krát C _{max} : ↑1,7krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku krvácení.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ 2krát C _{max} : ↑ 1,6krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku krvácení.
Cilostazol	Cilostazol: AUC: ↑ 2,2krát Celková farmakologická aktivita cilostazolu se při současném podání s ketokonazolem zvyšuje o 35 %.	Pečlivé sledování V kombinaci s ketokonazolem se doporučuje dávka 50 mg cilostazolu dvakrát denně.
Warfarin a jiná kumarinová léčiva	Potenciál ↑plasmatické koncentrace warfarinu	Pečlivé sledování Doporučuje se sledovat INR (mezinárodní normalizovaný poměr).
Edoxaban	AUC: ↑ 1,8krát C _{max} : ↑ 1,8krát	Je třeba snížit dávku edoxabanu, pokud je podáván souběžně, prostudujte si souhrn údajů o přípravku pro edoxaban.
Antikonvulziva		
Karbamazepin Fenytoin	Potenciál ↑plasmatické koncentrace karbamazepinu a fenytoinu Předpokládá se potenciální ↓ plasmatické koncentrace ketokonazolu. (indukce enzymu CYP3A)	Nedoporučuje se. (Viz také “Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus přípravku Ketoconazole HRA”).
Antidiabetika		
Repaglinid	Repaglinid: AUC: ↑ 1,2krát C _{max} : ↑ 1,2krát	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky repaglinidu.
Saxagliptin	Saxagliptin: AUC: ↑2,5krát C _{max} : ↑ 1,6krát Souvisí se snížením odpovídajících hodnot aktivního metabolitu	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky saxagliptinu.
Tolbutamid	Tolbutamid: AUC: ↑ 1,7krát	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky tolbutamidu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
Antinfektiva		
Rifabutin Rifampicin Isoniazid	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace rifabutinu. Předpokládá se potenciální ↓ plasmatické koncentrace ketokonazolu. (indukce enzymu CYP3A4)	Nedoporučuje se. (Viz také “Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus přípravku Ketoconazole HRA”).
Telithromycin Clarithromycin	Telithromycin: AUC: ↑ 2krát C _{max} : ↑ 1,5krát Potenciál ↑ plasmatické koncentrace clarithromycinu	Nedoporučuje se. Kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin kvůli riziku prodloužení QT intervalu a závažných nežádoucích účinků na játra (viz bod 4.3).
Isavukonazol	AUC: ↑ 5krát C _{max} : ↑ 1,1krát	Nedoporučuje se z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků isavukonazolu, prostudujte si souhrn údajů o přípravku pro isavukonazol.
Praziquantel	Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace praziquantelu	Pečlivé sledování. Úprava dávky praziquantelu může být nutná.
Antimigrenózní léčiva		
Námelové alkaloidy jako je dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, methylegometrin (methylergonovin)	Potenciál ↑ plasmatických koncentrací námelových alkaloidů	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku ergotismu a dalších závažných vazospastických nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ 5,9krát C _{max} : ↑ 2,7krát	Nedoporučuje se.
Antineoplastika		
Irinotekan	Irinotekan: AUC: ↑ 2,1krát	Kontraindikováno kvůli změně metabolismu tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Kabozantinib	Sunitinib AUC: ↑ 1,5krát C _{max} : ↑ 1,5krát Lapatinib: AUC: ↑ 3,6krát Nilotinib: AUC: ↑ 3krát Erlotinib: AUC: ↑ 1,9krát C _{max} : ↑ 1,7krát Dasatinib Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace dasatinibu Dabrafenib AUC: ↑ 1,7krát C _{max} : ↑ 1,3krát Kabozantinib AUC: ↑ 1,4krát C _{max} : ↔	Nedoporučuje se kvůli zesílení účinku těchto léků a prodloužení QT intervalu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ 24krát C _{max} : ↑ 29krát	Nedoporučuje se, protože může zvyšovat toxicitu spojenou s ibrutinibem
Krizotinib	Krizotinib AUC: ↑ 3,2krát C _{max} : ↑ 1,4krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu a závažným nežádoucím účinkům na játra. Monitorování prodloužení QT intervalu, pokud je podáván souběžně.
Bortezomib Busulfan Docetaxel Imatinib Kabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ 1,4krát Imatinib: AUC: ↑ 1,4krát C _{max} : ↑ 1,3krát Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace docetaxelu Potenciál ↑ plasmatické koncentrace busulfanu Kabazitaxel AUC: ↑ 1,3krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky každého z těchto přípravků.
Paklitaxel	Paklitaxel: Nebyly pozorovány žádné změny plasmatické koncentrace koncentráту paklitaxelu. Studie s nanočásticemi vázanými na bílkoviny nebyly provedeny.	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky paklitaxelu.
Vinkristin, vinblastin (vinka-alkaloidy)	Potenciál ↑ plasmatických koncentrací vinka-alkaloidů.	Pečlivé sledování, mohou způsobit časnější nástup nebo zvýšenou závažnost nežádoucích účinků.
<i>Antipsychotika, anxiolytika a hypnotika</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam perorálně	AUC: bylo pozorováno ↑ C _{max} : bylo pozorováno ↑	Kontraindikováno kvůli riziku prodloužení nebo zvýšení sedace a respirační deprese (viz bod 4.3).
Lurasidon	Lurasidon: AUC: ↑ 9krát C _{max} : ↑ 6krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
Pimozid	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace pimozidu.	Kontraindikováno kvůli riziku závažných kardiovaskulárních příhod včetně prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3).
Sertindol	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace sertindolu.	Kontraindikováno kvůli riziku prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3).
Quetiapin	Quetiapin: AUC: ↑ 6,2krát C _{max} : ↑ 3,4krát	Kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu související s quetiapinem (viz bod 4.3).
Haloperidol	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace haloperidolu.	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu a extrapyramidovým příznakům. Může být nutné snížení dávky haloperidolu.
Reboxetin	Reboxetin: AUC: ↑ 1,5krát pro oba enantiomery	Nedoporučuje se kvůli úzkému terapeutickému rozmezí reboxetinu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
Midazolam i.v.	Midazolam: AUC: ↑ 1,6krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky intravenózně podávaného midazolamu.
Buspiron	Potenciál ↑plasmatické koncentrace bupironu.	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky bupironu.
Aripiprazol	Aripiprazol AUC: ↑ 1,6krát C _{max} : ↑ 1,4krát	Pečlivé sledování. Dávkování aripiprazolu má být sníženo asi na polovinu předepsané dávky.
Risperidon	Potenciál ↑AUC risperidonu:	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky risperidonu.
Antivirotika		
Sachinavir (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Sachinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketokonazol AUC: ↑ 2,7krát C _{max} : ↑ 1,5krát (inhibice enzymu CYP3A4 ritonavirem)	Kontraindikováno kvůli riziku prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3).
Paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,2krát C _{max} : ↑ 1,7krát Ombitasvir: AUC: ↑ 1,3krát C _{max} : ↔ Ketokonazol: AUC: ↑ 2,1krát C _{max} : ↑ 1,1krát t _{1/2} : ↑ 4krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
Nevirapin	Ketokonazol: AUC: ↓0,28krát C _{max} : ↓0,56krát Nevirapin: plasmatické koncentrace: ↑1,15-1,28krát ve srovnání s historickými kontrolními hodnotami (indukce enzymu CYP3A)	Nedoporučuje se.
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 5krát C _{max} : ↑ 3,4krát	Pečlivé sledování. Dávka maraviroku má být snížena na 150 mg dvakrát denně.
Indinavir	Indinavir (600 mg TID): AUC= 0,8krát C _{min} : ↑ 1,3krát (ve vztahu k samotnému indinaviru 800 mg TID)	Pečlivé sledování. Je třeba zvážit snížení dávky indinaviru na 600 mg po 8 hodinách.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
Ritonavir	Ketokonazol: AUC: ↑3,4krát C _{max} : ↑ 1,6krát (inhibice enzymu CYP3A)	Má být zvaženo snížení dávky ketokonazolu při souběžném podání s ritonavirem dávkovaným jako antiretrovirotikum nebo jako přípravek k optimalizaci farmakokinetiky. (viz také “Účinky jiných léčivých přípravků na metabolismus přípravku Ketoconazole HRA”).
Beta blokátory		
Nadolol	Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace nadololu	Pečlivé sledování. Může být potřeba úprava dávky nadololu.
Blokátory kalciového kanálu		
Felodipin Nisoldipin	AUC: Bylo pozorováno↑ C _{max} : Bylo pozorováno↑	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku otoků a kongestivního srdečního selhání (viz bod 4.3).
Jiné dihydropyridiny Verapamil	Potenciál ↑plasmatické koncentrace těchto léčiv	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky dihydropyridinů a verapamilu.
Kardiovaskulární léčiva, různá		
Ranolazin	Ranolazin: AUC: ↑ 3,0 až 3,9krát	Kontraindikováno kvůli potenciálu závažných kardiovaskulárních příhod včetně prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3).
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ 2krát C _{max} : ↑ 2krát	Nedoporučuje se kvůli potenciálu jaterní toxicity (viz bod 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ 1,8krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky aliskirenu.
Diuretika		
Eplerenon	Eplerenon: AUC: ↑ 5,5krát	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku hyperkalemie a hypotenze (viz bod 4.3).
Gastrointestinální léky		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ 5krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky aprepitantu.
Domperidon	Domperidon: AUC: ↑ 3krát C _{max} : ↑ 3krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu.
Naloxegol	<u>Naloxegol</u> AUC ↑ 12,9krát C _{max} ↑ 9,6krát	Nedoporučuje se
Imunosupresiva		
Everolimus Sirolimus (rapamycin)	Everolimus: AUC: ↑ 15,3krát C _{max} : ↑ 4,1krát Sirolimus (rapamycin): AUC: ↑ 10,9krát C _{max} : ↑ 4,4krát	Kontraindikováno kvůli velkému zvýšení koncentrací těchto léčiv (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
Temsirolimus Takrolimus Cyklosporin Budesonid Cyklesonid	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Aktivní metabolit cyklesonidu: AUC: ↑ 3,5krát Ostatní léčiva Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace těchto léků	Nedoporučuje se, pokud není nutné. Může být nutné pečlivé sledování a úprava dávek těchto léků.
Dexamethazon, flutikason, methylprednisolon	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace těchto léčiv	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky těchto léků.
<i>Léky snižující hladinu lipidů</i>		
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin*	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace těchto léčiv	Kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku toxicity kosterního svalstva včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).
<i>Léky k léčbě respiračních onemocnění</i>		
Salmeterol	Salmeterol AUC: ↑ 15krát C _{max} : ↑ 1,4krát	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu.
<i>Urologické léky</i>		
Fesoterodin Tolterodin Solifenacin	Aktivní metabolit fesoterodinu: AUC: ↑ 2,3krát C _{max} : ↑ 2krát Solifenacin: AUC: ↑ 3krát Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace tolterodinu	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu. Fesoterodin a solifenacin jsou kontraindikovány u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).
<i>Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ 4krát C _{max} : ↑ 1,2krát Vardenafil: AUC: ↑ 10krát C _{max} : ↑ 4krát Potenciál ↑ plasmatické koncentrace sildenafilu	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Vardenafil je kontraindikován u mužů nad 75 let věku (viz bod 4.3).
<i>Ostatní léky</i>		
Tolvaptan	Bylo pozorováno ↑ plasmatické koncentrace tolvaptanu	Kontraindikováno kvůli zvyšování plasmatických koncentrací (viz bod 4.3).
Mizolastin Halofantrin	Potenciál ↑ plasmatické koncentrace těchto léčiv	Kontraindikováno kvůli potenciálu závažných kardiovaskulárních příhod včetně prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Očekávaný účinek na hladinu léků	Doporučení pro současné podávání
Kolchicin	Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace kolchicinu	Nedoporučuje se kvůli potenciálnímu zvýšení toxicity související s kolchicinem. Kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).
Cinakalcet	Cinakalcet AUC: ↑ 2krát C _{max} : ↑ 2krát	Pečlivé sledování. Může být nutná úprava dávky cinakalcetu.
Ebastin	Bylo pozorováno ↑plasmatické koncentrace ebastinu	Nedoporučuje se kvůli zvýšenému riziku prodloužení QT intervalu.

* Rosuvastatin není substrát CYP 3A4. Ketokonazol nezpůsobuje žádnou změnu farmakokinetiky rosuvastatinu, proto není příliš pravděpodobné, že by souběžné podávání ketokonazolu a rosuvastatinu zvyšovalo riziko toxicity rosuvastatinu. Ostatní statiny, které nejsou substráty CYP3A4 (pravastatin a fluvastatin) lze podávat souběžně s ketokonazolem.

Jiné interakce

Při požívání alkoholu během léčby ketokonazolem byly hlášeny výjimečné případy reakcí podobných jako při podání disulfiramu charakterizované zrudnutím, vyrážkou, periferními otoky, nauzeou a bolestí hlavy. Všechny příznaky během několika hodin odezněly.

Souběžné podávání ketokonazolu a pasireotidu se nedoporučuje, protože tato kombinace může vést k prodloužení QT intervalu u pacientů se známou poruchou srdečního rytmu.

Neexistují doklady o existenci interakcí mezi ketokonazolem a jinými inhibitory steroidogeneze (jako je např. metyrapon).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ketokonazolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Preklinická data ukazují, že ketokonazol prochází placentou a je teratogenní. Ketokonazol je proto během těhotenství kontraindikován a nemají ho užívat ani ženy ve fertilním věku nepoužívající účinnou antikoncepční metodu (viz bod 4.3).

Kojení

Protože ketokonazol se vylučuje do mateřského mléka, matky, které jsou přípravkem Ketoconazole HRA léčeny, po dobu léčby nesmějí kojit (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie na zvířatech ukazují účinky na samčí i samičí reprodukční parametry (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ketokonazol má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba varovat před možností závratí a somnolence (viz bod 4.8) a upozornit je, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud se kterýkoliv z těchto příznaků objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují adrenální insuficienci, nauzeu, zvracení, bolest břicha, průjem, pruritus, vyrážku a zvýšení hladiny jaterních enzymů.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou hepatotoxicita, primárně se projevující jako akutní hepatocelulární toxicita, která však může také vést k cholestatickému poškození nebo ke smíšené toxicitě. Během léčby je nutno v krátkých intervalech pravidelně sledovat hodnoty AST, ALT, gamaglobulintransferázy, bilirubinu a alkalické fosfatázy (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků

Bezpečnost ketokonazolu byla vyhodnocena na základě údajů publikovaných v literatuře pro použití ketokonazolu v rámci antimykotické léčby.

Nežádoucí účinky uvedené níže v tabulce 2 jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů. Frekvence výskytu je definována podle následujících zvyklostí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo: z dostupných údajů nelze určit.

V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2: Výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit uváděných v literatuře u dospělých a dospívajících pacientů

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Méně časté	Trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Alergické stavy včetně anafylaktického šoku, anafylaktoidní a anafylaktické reakce a angioedému
<i>Endokrinní poruchy</i>	Časté	Adrenální insuficience
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Není známo	Intolerance alkoholu, anorexie, zvýšená chuť k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	Nespavost, nervozita
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté Není známo	Bolest hlavy, závrať, somnolence Zvýšení intrakraniálního tlaku (papiledém, zduření mezikostního vaziva), parestezie
<i>Poruchy oka</i>	Není známo	Fotofobie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Epistaxe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté Není známo	Nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem Dyspepsie, flatulence, změna barvy jazyka, sucho v ústech, dysgeuzie

<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Velmi časté Vzácné	Abnormální jaterní testy Závažná hepatotoxicita, včetně žloutenky, hepatitidy, hepatické nekrózy, cirhózy jater, jaterního selhání včetně případů vyžadujících transplantaci nebo fatálních případů.
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Časté Méně časté Není známo	Pruritus, vyrážka Urtikarie, alopecie Fotosenzitivita, erythema multiforme, dermatitida, erytém, xeroderma
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Není známo	Myalgie, artralgie
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Není známo	Menstruační poruchy, azoospermie, poruchy erekce, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Méně časté Velmi vzácné Není známo	Astenie Pyrexie Periferní edém, malátnost, návaly horkosti
<i>Vyšetření</i>	Velmi časté Méně časté Není známo	Zvýšení hladiny jaterních enzymů Snížení hladiny trombocytů Přechodné snížení koncentrace testosteronu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hepatotoxicita

Závažná jaterní toxicita způsobená ketokonazolem je vzácná (1/15000). Akutní poškození jaterních buněk bylo primárně pozorováno v podobě cholestatického poškození nebo smíšené toxicity. Fatální případy jsou hlášeny převážně tehdy, když je s léčbou pokračováno bez ohledu na zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Zvýšené hladiny jaterních enzymů ($\leq 5N$ a $> 5N$) byly pozorovány asi u 13,5 % a 2,5 % pacientů převážně během prvních 6 měsíců léčby. Hodnoty jaterních enzymů se vrátily do normálu během 2-12 týdnů po snížení dávky nebo vysazení ketokonazolu. Hepatotoxicita se nejvíce jeví jako závislá na dávce. Všechny faktory potenciálně související s hepatotoxicitou a abnormální hladiny jaterních enzymů před zahájením léčby ketokonazolem mají být vzaty v úvahu už při rozhodování o léčbě ketokonazolem. Ketokonazol nemá být podáván pacientům s hodnotami jaterních enzymů více než dvojnásobně vyššími, než je horní hranice normálu nebo ve spojení s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky. Sledování hladiny jaterních enzymů má být prováděno během prvního měsíce léčby jednou týdně a pak jednou měsíčně po dobu 6 měsíců. V případě zjištění hladiny jaterních enzymů zvýšené o méně než trojnásobek horní hranice normálu, je třeba pečlivě sledovat jaterní funkci a denní dávku snížit nejméně o 200 mg. V případě zvýšení hladiny jaterních enzymů o více než trojnásobek horní hranice normálu je třeba ketokonazol ihned vysadit a znovu nezavádět kvůli riziku závažné jaterní toxicity.

Adrenální insuficience

Adrenální insuficience může nastat u pacientů léčených ketokonazolem bez substituce kortikosteroidů (režim blokování) nebo v případě nedostatečné náhrady léčbou glukokortikoidy (v případě pacientů léčených v režimu blokování a náhrady). Pacienti mají být sledováni a informováni o známkách a příznacích spojených s nízkou hladinou kortizolu (např. slabost, nadměrná únava, anorexie, nauzea, zvracení, hypotenze, hyperkalemie, hyponatremie nebo hypoglykemie). Adrenální insuficience může být zjištěna pravidelným klinickým hodnocením a sledováním hladiny kortizolu v plasmě, séru nebo slinách. V případě adrenální insuficience má být léčba přípravkem Ketoconazole HRA dočasně přerušena nebo snížena dávka a v případě potřeby nasazena léčba kortikosteroidy.

Pediatrická populace

Frekvence hepatotoxicity může být u dospívajících vyšší než u dospělých. V literatuře se uvádí, že z 24 pediatrických pacientů léčených ketokonazolem se u dvou vyskytla závažná hepatotoxicita. Čtrnáctiletá dívka trpící Cushingovou chorobou a léčená ketokonazolem v dávce 200 mg dvakrát denně přišla za měsíc s příznaky žloutenky, horečky, anorexie, nauzey a zvracení. Ketokonazol byl vysazen, ale dívčin stav se rychle zhoršoval a dívka nakonec zemřela. Sedmnáctiletá dívka byla léčena ketokonazolem v dávce 1 200 mg denně z důvodu karcinomu nadledvin s metastázou v játrech a za 22 dní se změnila hodnota jejích jaterních testů. Po vysazení ketokonazolu se jaterní testy během 3 týdnů vrátily do normálu (bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Antidotum ketokonazolu není známé. Maximální dávka použitá k léčbě Cushingova syndromu je 1 600 mg denně.

V případě náhodného předávkování spočívá léčba v podpurných opatřeních. Během první hodiny po požití nadměrné dávky lze provést výplach žaludku. V případě potřeby je možno podat aktivní uhlí.

V případě známek adrenální insuficience je kromě obecných opatření pro eliminaci léčivého přípravku a snížení jeho vstřebávání nutno podat jednorázovou dávku 100 mg hydrokortisonu společně s infuzí fyziologického roztoku a glukózy. Pak je nutné pečlivě sledování pacienta: Několik dní je třeba hlídat krevní tlak a rovnováhu tělesných tekutin a elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: KORTIKOSTEROIDY PRO SYSTÉMOVÉ POUŽITÍ, antikortikosteroidy, ATC kód: H02CA03

Mechanismus účinku

Ketokonazol je inhibitor steroidogeneze. Ketokonazol je derivát imidazolu, který je silným inhibitorem syntézy kortizolu vyplývající z jeho schopnosti inhibovat několika enzymů cytochromu P450 v nadledvinách. Ketokonazol inhibuje primárně aktivitu 17- α -hydroxylázy, ale také inhibuje kroky 11-hydroxylace a ve vyšších dávkách aktivitu enzymu štěpícího vedlejší cholesterolový řetězec. Tím je ketokonazol inhibitorem syntézy kortizolu a aldosteronu. Ketokonazol je rovněž silným inhibitorem syntézy androgenů, protože potlačuje aktivitu C17-20 lyázy v nadledvinách a také v Leydigových buňkách.

Kromě blokovacího účinku na nadledviny může mít ketokonazol také přímé účinky na kortikotropní nádorové buňky u pacientů s Cushingovou chorobou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost ketokonazolu při léčbě Cushingova syndromu vzniklého z různých příčin byly popsány v několika publikovaných zprávách o retrospektivních studiích, grafických přehledech a kazuistikách. Pro hodnocení účinnosti léčby se používá kontrola hladiny kortizolu v séru, plasmě nebo moči společně s hodnocením klinických příznaků Cushingova syndromu. Ketokonazolem bylo léčeno v různých režimech a po různé dlouhou dobu už víc než 800 pacientů. Asi 200 těchto pacientů bylo léčeno déle než 6 měsíců a někteří byli léčeni i několik let.

Hladina volného kortizolu v moči (UFC) se normalizovala asi u 50 % pacientů léčených ketokonazolem. Počet pacientů s odpovědí na léčbu se v provedených studiích pohyboval od 43 do 80 % podle typu studie a kritérií

definujících odpověď na léčbu. Asi 75 % pacientů dosáhlo při léčbě ketokonazolem snížení koncentrace UFC o víc než 50 % v porovnání s výchozím stavem.

Kombinovaná léčba

Ketokonazol se používá jak v monoterapii tak v kombinaci s jinými léčivými přípravky, především s metyraponem, u pacientů se závažnějším stupněm choroby nebo u těch, jejichž odpověď na samotnou léčivou látku není dostatečná či u pacientů, kteří potřebují snížení dávky alespoň jednoho léčivého přípravku pro zlepšení snášenlivosti léčby. Ketokonazol se také používá v kombinaci s jiným než farmakologickým způsobem léčby, jako je operace nebo ozařování hypofýzy. Celkově se ketokonazol jeví jako účinný způsob normalizace hladiny kortizolu u Cushingova syndromu ze všech příčin, a pokud je dobře snášen, může se podávat i dlouhodobě.

„Escape“ fenomén

Asi u 10 až 15 % pacientů léčených ketokonazolem je pozorován tzv. "escape" fenomén který vyvolává potřebu dlouhodobého klinického a biochemického sledování těchto pacientů. Pokud nastane, může být potřeba dalšího zvýšení dávky pro udržení normální hladiny kortizolu.

Použití k léčbě Cushingovy choroby

V literatuře jsou k dispozici údaje o 535 pacientech s Cushingovou chorobou léčených ketokonazolem spolu s 13 individuálními kazuistikami. V retrospektivní multicentrické studii provedené v několika centrech ve Francii bylo v letech 1995-2012 sledováno 200 pacientů s Cushingovou chorobou. Při poslední kontrolní návštěvě v rámci studie dosáhlo normálního stavu 78 pacientů (49,3 %), 37 pacientů (23,4 %) dosáhlo alespoň částečného zlepšení v podobě nejméně 50% snížení UFC (bez dosažení normálního stavu) a u 43 pacientů (27,2 %) se hladina UFC nezměnila. Při posledním sledování bylo zjištěno zlepšení klinických příznaků u 74 ze 134 pacientů (55,2 %), konkrétně hypertenze u 36 z 90 pacientů (40), hypokalemie u 10 z 26 pacientů (38,4 %) a diabetu mellitu u 23 z 39 pacientů (59 %).

Použití v léčbě ektopického syndromu adrenokortikotropního hormonu (ACTH)

Byly zhodnoceny údaje od 91 pacientů s ektopickým syndromem ACTH léčených ketokonazolem spolu s 18 individuálními kazuistikami. V kanadské studii provedené u 12 hodnotitelných pacientů (z celkového počtu 15), se u 10 projevilo snížení hladiny volného kortizolu v moči, ale jen u pěti došlo při dávkách ketokonazolu 400 až 1 200 mg denně k úplnému vyléčení. Ke klinickému zlepšení hypokalemie, metabolické alkalózy, diabetu mellitu a hypertenze došlo i bez úplné hormonální odpovědi.

Použití v léčbě Cushingova syndromu nezávislého na ACTH

V literatuře jsou k dispozici data od 17 pacientů s nádory nadledvin a 2 pacientů s primární adrenokortikální hyperplazií lymfatických uzlin (NAH) léčených ketokonazolem spolu se 17 individuálními kazuistikami. pacientů s benigními nebo maligními tumory nebo NAH a 2 pediatrickými případy McCune Albrightova syndromu. Po zahájení léčby bylo u většiny pacientů zaznamenáno zlepšení klinických příznaků. Avšak u pacientů s karcinomem kůry nadledvin bylo v některých případech snížení hladiny kortizolu po léčbě ketokonazolem omezené.

Pediatrická populace

V literatuře jsou k dispozici data od 24 pediatrických pacientů s endogenním Cushingovým syndromem léčených ketokonazolem, z nichž 16 bylo starších 12 let a 8 mladších 12 let.

Léčba ketokonazolem u pediatrických pacientů umožnila ve většině případů normalizaci hladiny volného kortizolu v moči a zlepšení klinického stavu, včetně obnovení rychlosti růstu a pohlavních funkcí, normalizace krevního tlaku, projevů Cushingova syndromu a úbytku tělesné hmotnosti. Dávky používané u dospívajících pacientů starších 12 let byly podobné dávkám používaným u dospělých pacientů s endogenním Cushingovým syndromem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ketokonazol je slabě dvojsytná léčivá látka, a proto potřebuje pro rozpuštění a vstřebání do organismu kyselé prostředí. Průměrné maximální plasmatické koncentrace přibližně 3,5 µg/ml je dosaženo do 1-2 hodin po perorálním podání jedné 200 mg dávky užívané s jídlem.

Hodnoty C_{max} a AUC se zvyšují více než proporcionálně s dávkou. V rovnovážném stavu byly průměrné maximální koncentrace v rozmezí 1,7 µg/ml-15,6 µg/ml pro celkové denní dávky 200 až 1 200 mg.

Distribuce

Vazba na plasmatické bílkoviny je *in vitro* přibližně 99 %, především na albuminovou frakci. Ketokonazol je široce distribuován do tkání, do mozkomíšního moku se však dostává pouze jeho zanedbatelný podíl.

Biotransformace

Ketokonazol je extenzivně metabolizován na velký počet neaktivních metabolitů. Studie *in vitro* ukázaly, že hlavní enzym, který se podílí na metabolismu ketokonazolu je CYP3A4.

Hlavní identifikované metabolické cesty jsou oxidace a rozklad řetězců imidazolu a piperazinu, oxidační O-dealkylace a aromatická hydroxylace.

Ketokonazol je silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. Nebylo prokázáno, že by ketokonazol indukoval vlastní metabolismus.

Eliminace

Eliminace z plasmy je bifázická s poločasem 2 hodiny během prvních 10 hodin a poté s poločasem 8 hodin. Poločas ketokonazolu se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. Při dávkách >400 mg/den jsou hlášeny poločasy eliminace od 3 do 10 hodin. Asi 13 % dávky se vylučuje močí, z toho 2-4 % představuje nezměněný léčivý přípravek. Hlavní cestou eliminace je vylučování žlučí do trávicího traktu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Na základě omezených údajů jsou farmakokinetické parametry (AUC, C_{max} a poločas) ketokonazolu pro dávky 5 až 10 mg/kg/den, odpovídající přibližně dávkám 200-800 mg, podobné u pediatrické populace i dospělých.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika ketokonazolu nebyla výrazně odlišná u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými subjekty.

Starší pacienti

Nebylo provedeno žádné formální vyhodnocení účinků věku na farmakokinetiku ketokonazolu. Nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly potřebu specifické úpravy dávky pro starší pacienty.

Údaje *in vitro* naznačují, že ketokonazol je silný inhibitor OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 a OCT2 a v menším rozsahu také molekul OAT1 a BSEP. Nelze vyloučit inhibici těchto různých transportérů při klinicky významných dávkách ketokonazolu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologický profil ketokonazolu byl stanoven na základě dlouhodobých studií na potkanech a psech.

U potkanů byla pozorována křehkost kostí a zlomené končetiny, ale u žádných jiných druhů tento následek pozorován nebyl.

V souladu s farmakologickým účinkem ketokonazolu byly pozorovány účinky na nadledviny a pohlavní žlázy u potkanů a psů.

Po opakovaném podání ketokonazolu byly u potkanů a psů hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů a histologické změny v játrech spočívající v akumulaci lipofuscinu v hepatocytech v souvislosti s dávkou.

Elektrofyzilogické studie ukázaly, že ketokonazol inhibuje rychle se aktivující složku usměrňovače aktivity draslíkového kanálu, prodlužuje potenciální trvání tohoto působení a může prodloužit QT interval. U psů však nebyly zaznamenány žádné změny na EKG při denních dávkách až 40 mg/kg po dobu 12 měsíců,

Nebyla prokázána genotoxicita ketokonazolu *in vitro* ani *in vivo*. Avšak genotoxický potenciál nebyl řádně stanoven pro navrhované dávkování při léčbě endogenního Cushingova syndromu. Ketokonazol není karcinogenní.

V reprodukčních studiích ketokonazol zhoršil fertilitu jak samců, tak i samic. Dávky 25 mg/kg u samců potkanů a psů způsobovaly abnormality spermií a sníženou fertilitu potkanů. Ketokonazol v dávkách do 40 mg/kg neměl vliv na fertilitu samic potkanů, avšak dávky 75 mg/kg a vyšší snižovaly míru březosti u potkanů a počet implantací. Dávky 80 a 160 mg/kg potlačovaly ovulaci u nedospělých samic potkanů. Ketokonazol v dávkách 40 mg/kg/den a vyšších prokázal embryotoxicitu a teratogenitu u potkanů a králíků. Pozorované teratogenní účinky převážně zahrnovaly deformace kostry, včetně rozštěpu patra, brachydaktylie, ektrodaktylie a syndaktylie. Podávání přípravku mladým potkanům po 30 dní od 21. dne věku zpomalilo nástup puberty. Nelze proto vyloučit vliv na lidskou reprodukci.

Studie prováděné na březích samicích potkanů a morčat s ³H-ketokonazolem prokázaly, že ketokonazol prochází placentou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy
Povidon
Mikrokrytalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Alu blistr s 10 tabletami
Balení obsahuje 60 tablet (6 blistrů po 10 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/14/965/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2014

Datum posledního prodloužení registrace: <DD. měsíc RRRR>

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

nebo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107 odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské lékové agentury
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): observační registr ve více zemích na sběr klinických informací o pacientech s Cushingovým syndromem vystavených účinkům ketokonazolu (ideálně s použitím stávajícího Evropského registru Cushingova syndromu (ERCUSYN), pokud je to možné), pro posouzení způsobů užívání léčivého přípravku a dokumentování jeho bezpečnosti (např. z hlediska hepatotoxicity, prolongace QT) a účinnosti ketokonazolu.	Každoroční předkládání

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Ketoconazole HRA 200 mg tablety
ketoconazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ketoconazolum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HRA Pharma Rare Diseases
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/965/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ketoconazole HRA

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketoconazole HRA 200 mg tablety
ketoconazolium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HRA Pharma Rare Diseases

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ketoconazole HRA 200 mg tablety ketoconazolium

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako vy.
- Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ketoconazole HRA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ketoconazole HRA užívat
3. Jak se přípravek Ketoconazole HRA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ketoconazole HRA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ketoconazole HRA a k čemu se používá

Ketoconazole HRA je lék obsahující léčivou látku ketokonazol s antikortikosteroidním účinkem. Používá se k léčbě endogenního Cushingova syndromu (kdy tělo produkuje nadměrné množství kortizolu) u dospělých a dospívajících starších 12 let.

Cushingův syndrom je způsoben nadměrnou produkcí hormonu, který se nazývá kortizol a který produkuje nadledviny. Ketoconazole HRA je schopen potlačit aktivitu enzymů odpovědných za syntézu kortizolu, a tím je schopen snížit nadměrnou produkci kortizolu organismem a následně zlepšit příznaky Cushingova syndromu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ketoconazole HRA užívat

Neužívejte přípravek Ketoconazole HRA

- jestliže jste alergický(á) na ketokonazol nebo na lék k léčbě plísňových onemocnění imidazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud máte jaterní potíže
- pokud jste žena a jste těhotná
- pokud kojíte
- pokud jste v minulosti měl(a) nepravidelný srdeční rytmus
- pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:
 - určité léky na snížení hladiny cholesterolu: simvastatin, atorvastatin, lovastatin

- určité léky k léčbě srdečních potíží: epleronon, dronedaron, disopyramid, felodipin, nisoldipin, ranolazin
- určité léky používané k léčbě malárie: chinidin, halofantrin
- určité léky používané v případě závažných duševních poruch nebo těžkých depresí: pimozid, sertindol, lurasidon, quetiapin
- určité protialergické léky: mizolastin
- dabigatran – lék užívaný pro zamezení tvorby krevních sraženin
- určité léky na spaní a proti úzkosti: triazolam, alprazolam, midazolam (užívaný ústy)
- určité léky proti záchvatům migrény: dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin) ergotamin a methylergometrin (methylergonovin)
- určité léky k léčbě rakoviny: irinotekan, everolimus
- sirolimus: používaný k zabránění odmítnutí transplantované ledviny
- tolvaptan používaný v případě specifické poruchy, která se nazývá „syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu“
- vardenafil u mužů nad 75 let věku – lék užívaný k léčbě poruch erekce u dospělých mužů
- určité léky k léčbě HIV: sachinavir/ritonavir, sachinavir
- určité léky k léčbě dlouhodobé (chronické) hepatitidy C (infekční onemocnění, které postihuje játra a je způsobeno virem hepatitidy C): paritaprevir/ombitasvir (ritonavir)
- methadon: lék užívaný k léčbě drogové závislosti
- V případě pacientů s poruchou funkce ledvin:
 - kolchicin: lék k léčbě dny
 - fesoterodin a solifenacin: léky používané k léčbě příznaků hyperaktivního močového měchýře
 - telithromycin a clarithromycin: léky používané k léčbě infekcí

Ketoconazole HRA neužívejte, pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste něčím jistý(á), promluvte si před zahájením užívání přípravku Ketoconazole HRA se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ketoconazole HRA se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Onemocnění jater

Pokud jste v minulosti prodělal(a) jaterní onemocnění, poraďte se se svým lékařem. Měli byste vědět, že budou pravidelně sledovány hladiny jaterních enzymů, a to před zahájením léčby, jednou týdně po dobu prvního měsíce podávání přípravku Ketoconazole HRA a pak jednou měsíčně po dobu půl roku. Důvodem je riziko závažného poškození jater. Jaterní testy budou provedeny znovu, pokud se lékař rozhodne pro zvýšení denní dávky ketokonazolu. **Okamžitě přerušete užívání přípravku a kontaktujte svého lékaře v případě, že se nebudete cítit dobře, nebo v případě výskytu příznaků jako je nechutenství, pocit na zvracení, zvracení, pocit silné únavy, žloutenka, bolest břicha nebo tmavá moč.**

Speciální režim dávkování

Pokud současně s přípravkem Ketoconazole HRA užíváte náhradní léčbu glukokortikoidy, lékař Vás bude informovat, jak upravit dávku glukokortikoidů v případě stresu, operace nebo infekce. Kromě dostanete kartičku s informacemi pro lékařskou pohotovost a záchrannou sadu pro podání glukokortikoidů.

Funkce nadledvin

Funkce nadledvin bude pravidelně sledována v rámci standardní péče během léčby Cushingova syndromu, protože během léčby může nastat její porucha. Ihned kontaktujte svého lékaře v případě výskytu příznaků jako je slabost, nadměrná únava, nechutenství, pocit na zvracení, zvracení nebo nízký krevní tlak.

Srdeční poruchy

Ketoconazole HRA může změnit srdeční rytmus - což může být vážné. **Pokud během léčby pocítíte bušení srdce nebo si všimnete nepravidelného srdečního rytmu, ihned kontaktujte svého lékaře.**

Současné zánětlivé / autoimunitní poruchy

Pokud trpíte autoimunitní poruchou, informujte svého lékaře, budete pečlivě sledován(a).

Děti a dospívající

Tento lék se nedoporučuje dětem do 12 let věku z důvodu nedostatku informací týkající se této skupinu pacientů.

Další léčivé přípravky a přípravek Ketoconazole HRA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. **Existují určité léčivé přípravky, které se nemají užívat současně s přípravkem Ketoconazole HRA (viz bod 2).** Pokud užíváte přípravek Ketoconazole HRA současně s jinými léky, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o další informace.

Léčivé přípravky, které mohou vzájemně působit s přípravkem Ketoconazole HRA:

- pasireotid, jiný lék používaný k léčbě určitého druhu Cushingova syndromu, protože tato kombinace může způsobit závažné nežádoucí účinky u pacientů, kteří trpí onemocněním srdce
- léčivé přípravky podávané ústy, které brání tvorbě krevních sraženin: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, cilostazol, warfarin a další kumarinová léčiva
- léky k léčbě HIV jako je maravirok, indinavir, nevirapin, ritonavir
- určité léky užívané k léčbě rakoviny jako jsou vinka-alkaloidy, busulfan, docetaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, borteomib, paklitaxel, vinkristin, vinblastin, cabozantinib, dabrafenib, kabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- určité léky k léčbě infekcí: rifabutin, telithromycin, rifampicin, isoniazid, clarithromycin, isavukonazol
- určité léky k léčbě cukrovky: repaglinid, saxagliptin, tolbutamid
- určité léky k léčbě duševních poruch: buspiron, aripipazol, halope ridol, reboksetin, risperidon
- určité léky k léčbě onemocnění srdce – verapamil, digoxin, nadolol, aliskiren
- určité léky k léčbě křečí: karbamazepin, fenytoin
- určité glukokortikoidy – jako např. budesonid, fluticason, dexamethazon, methylprednisolon, cyklezonid
- určité silné léky k léčbě bolesti (narkotika) – jako např. alfentanyl, fentanyl, buprenorfin (podávaný injekčně nebo pod jazyk), oxykodon
- určité léky užívané k léčbě nauzey (pocitu na zvracení) a zvracení: domperidon, aprepitant
- naloxegol (lék proti zácpě specificky způsobené silnými léky k léčbě bolesti)
- solifenacin, fesoterodin u pacientů s poruchou funkce ledvin
- další léky: sildenafil, tolterodin, mitotan, praziquantel, eletriptan, salmeterol, bosentan, midazolam (injekce), tadalafil, vardenafil, temsirolimus, cinalkacet, takrolimus, ebastin, cyklosporin, kolchicin

Nejméně 2 hodiny po užití přípravku Ketoconazole HRA nemáte užít žádné léky na překyselení žaludku (například hydroxid hlinitý) nebo jiné léky na překyselení žaludku a poruchy trávení (viz část Upozornění a opatření).

Ketoconazole HRA a alkohol

Během užívání ketokonazolu nepijte alkohol.

Těhotenství, kojení a plodnost

Tento léčivý přípravek se nesmí užívat během těhotenství. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat. Během užívání přípravku Ketoconazole HRA nesmíte kojit

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Ketoconazole HRA byly hlášeny závratě a ospalost. Pokud pociťujete tyto příznaky, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Ketoconazole HRA obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Ketoconazole HRA užívá

Zahájení léčby a sledování během léčby musí provádět specialista endokrinolog.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Než zahájíte léčbu a pak pravidelně v jejím průběhu bude lékař provádět krevní testy, aby zjistil případné abnormality a také aby měřil hladinu kortizolu. Dávka léčiva bude upravována podle Vašeho stavu s cílem obnovit normální hladinu kortizolu.

Doporučená počáteční dávka je obvykle 600 mg denně užívaných ústy (3 tablety denně užitě 3krát denně po jedné). Pro obnovení normální hladiny kortizolu může být potřeba dávku zvýšit na 400 mg (2 tablety) až 1 200 mg (6 tablet) denně užívaných ústy ve 2 až 3denních dávkách.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ketoconazole HRA, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) víc než předepsanou dávku přípravku Ketoconazole HRA, musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ketoconazole HRA

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít jednu dávku, užíjte tuto dávku hned, jakmile si vzpomenete. Pak pokračujte tak, jak máte předepsáno. Sám (sama) předepsanou dávku neměňte.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ketoconazole HRA

Pokud léčbu přípravkem Ketoconazole HRA přerušíte, může se hladina kortizolu zase zvýšit a příznaky se mohou vrátit. Proto nepřestávejte přípravek Ketoconazole HRA užívat, pokud Vám lékař neřekne.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Vzácně se mohou vyskytnout jaterní potíže (mohou postihnout maximálně 1 pacienta z 1 000).

Jakmile zaznamenáte cokoliv z následujícího, přestaňte Ketoconazole HRA užívat a ihned to oznamte svému lékaři:

- dlouhotrvající bolest hlavy nebo rozmazané vidění
- závažné nechutenství (anorexie)
- úbytek tělesné hmotnosti
- pocit na zvracení nebo zvracení
- neobvyklá únava nebo zimnice
- bolest žaludku
- svalová slabost
- žlutavé zbarvení kůže nebo očního bělma
- neobvykle tmavá moč nebo bledá stolice

Často se vyskytuje porucha funkce nadledvin a může být závažným nežádoucím účinkem. Ketoconazole HRA může dočasně snížit množství hormonů produkovaných nadledvinami (kortizol) pod normální rozsah, ale lékař bude tento stav upravovat podáním vhodných hormonálních léků nebo úpravou dávky přípravku Ketoconazole HRA. Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud se u

Vás vyskytnou příznaky jako slabost, nadměrná únava, nechutenství, pocit na zvracení, zvracení, či nízký

krevní tlak.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout víc než 1 pacienta z 10):

- Zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- Pocit na zvracení
- Bolest břicha
- Zvracení
- Průjem
- Kožní reakce (svědění, vyrážka)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- Alergické reakce, které mohou vzácně být závažné
- Změna laboratorních markerů
- Snížení hladiny krevních destiček
- Bolesti hlavy
- Závrať
- Ospalost
- Kožní reakce (kopřivka)
- Vypadávání vlasů
- Nadměrná únava

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):

- Pyrexie (horečka)

Nežádoucí účinky, jejichž frekvence není známa (Z dostupných údajů nelze určit):

- Nespavost
- Nervozita
- Nesnášenlivost alkoholu
- Ztráta chuti k jídlu nebo naopak větší chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Pocit mravenčení
- Světloplachost
- Krvácení z nosu
- Dyspepsie (zhoršené trávení)
- Nadýmání
- Abnormální zbarvení jazyka
- Sucho v ústech
- Ztráta chuťových vjemů
- Zrudnutí, vysychání, svědění kůže
- Fotosenzitivita (zesílená reakce na sluneční záření: zrudnutí, svědění, vyrážka)
- Myalgie (bolest svalů)
- Artralgie (bolest kloubů)
- Poruchy menstruačního cyklu
- Azoospermie (žádné spermie)
- Poruchy erekce
- Gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)
- Periferní otoky (končetin)
- Malátnost
- Návaly horkosti
- Přechodné snížení hladiny testosteronu, mužského hormonu (androgenu) vytvářeného tělem, především ve varlatech

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ketoconazole HRA uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za označením EXP.
- Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již neúčinkují. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ketoconazole HRA obsahuje

- Léčivou látkou je ketoconazolum. Jedna tableta obsahuje ketoconazolum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou kukuřičný škrob, monohydrát laktózy (viz bod 2), povidon, mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Jak přípravek Ketoconazole HRA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ketoconazole HRA se dodává v baleních po 60 tabletách.
Tableta je téměř bílá až světle krémová, kulatá, o průměru 10 mm, bikonvexní.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete také odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.