

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KETORAL® 200 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 200 mg ketokonazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Sukroz (pudra şekeri) 12,75 mg

Yardımcı maddelerin listesi için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, üst yüzü çentikli yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Ciddi ve ölümcül hepatotoksisite riski nedeniyle, oral ketokonazol yalnızca, diğer etkili antifungal tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu veya bu tedavilere toleransın geliştiği ve ketokonazolün potansiyel yararlarının potansiyel risklerinden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Hepatotoksisite

Oral ketokonazol kullanımına bağlı olarak fatal seyreden veya karaciğer transplantasyonu gerektiren ciddi hepatotoksisite meydana gelmiştir. Bu hastaların bir kısmında, karaciğer hastalığı için belirgin risk faktörü bulunmamaktadır. Bu tedaviyi alan hastalar risk hakkında hekim tarafından bilgilendirilmeli ve yakından takip edilmelidir.

QT Uzaması ve QT Uzamasına Neden Olan İlaç Etkileşimleri

CYP3A4 substratları olan astemizol, bepridil, halofantrin, dizopramid, sisaprid, dofetilid, levasetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimoziid, kinidin, sertindol ya da terfenadinin ketokonazol ile birlikte kullanımı, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artması sonucunda hayatı tehdit edici QT uzamasına ve nadiren Torsades de Pointes'e yol açtığından kontrendikedir.

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ciddi ve ölümcül hepatotoksisite riski nedeniyle, oral ketokonazol yalnızca, diğer etkili antifungal tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu veya bu tedavilere toleransın geliştiği ve ketokonazolün potansiyel yararlarının potansiyel risklerinden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Ketokonazol tablet, diğer tedavilerin başarısız olduğu veya bu tedavilere tolerans geliştirmiş hastalarda sistemik fungal enfeksiyonların (blastomikozis, koksidioidomikozis, histoplazmozis, kromomikozis ve parakoksidioidomikozis) tedavisinde endikedir.

Ketokonazolün serebrospinal sıvıya penetrasyonu zayıf olduğundan fungal menenjit tedavisinde oral ketokonazol kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Dermatofitlerin ve/veya mayaların deride, saçlarda ve mukozada neden oldukları, yerleşimi ya da yayılımı nedeniyle topikal tedavinin mümkün olmadığı veya derinin derin tabakalarının etkilendiği enfeksiyonlarda:

Uygulama sıklığı ve süresi

Sistemik fungal enfeksiyonlarda (blastomikozis, koksidioidomikozis, histoplazmozis, kromomikozis, parakoksidioidomikoz) genel tedavi süresi 6 aydır.

Erişkinler

Yemekle birlikte günde bir kez 1 tablet (= 200 mg). Bu dozla yeterli yanıt alınmazsa doz günde bir kez alınan 2 tablete (= 400 mg) çıkarılabilir.

Uygulama şekli

KETORAL maksimum absorpsiyon için yemekle birlikte alınmalıdır.

Tüm endikasyonlarda tedavi, klinik parametreler ya da laboratuvar testleri mantar enfeksiyonunun düzeldiğini gösterinceye kadar kesintisiz sürdürülmelidir. Yetersiz bir tedavi periyodu aktif enfeksiyonun tekrarlamasına yol açabilir. Bununla birlikte, anoreksi, bulantı, kusma, halsizlik, sarılık, abdominal ağrı ya da koyu renkli idrar gibi hepatit bulgu ve semptomları ortaya çıktığında, tedavi hemen kesilmeli ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Akut veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı 15 kg altı veya 2 yaş altı çocuklarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstü yetişkinlerde kullanımına ilişkin özel bir veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KETORAL tablet aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Ketokonazole veya içeriğindeki diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda,
- Akut veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda,
- CYP3A4 substratları olan astemizol, bepridil, halofantrin, dizopramid, sisaprid, dofetilid, levasetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimozid, kinidin, sertindol ya da terfenadinin KETORAL Tablet ile birlikte kullanımı, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artması sonucunda QT uzamasına ve nadiren Torsades de Pointes'e yol açtığından kontrendikedir.
- Birlikte domperidon kullanımı (QT uzamasına yol açabilir),
- Birlikte triazolam, oral midazolam ve alprazolam kullanımı (Oral ketokonazol ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının yükseldiği görülmektedir. Söz konusu ilaçların özellikle kronik veya tekrarlayan dozlarda kullanımlarında sedatif ve hipnotik etkileri uzayabilmektedir.),
- Miyopatiye yol açabileceğinden simvastatin ve lovastatin gibi CYP3A4 tarafından metabolize edilen HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle birlikte kullanımı,
- Dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin ve metilergometrin (metilergonovin) gibi ergo alkaloidleri ile birlikte kullanımı,
- Nizoldipin ile birlikte kullanımı,
- Eplerenon ile birlikte kullanımı,
- İrinotekan ile birlikte kullanımı,
- Everolimus ile birlikte kullanımı.

Aynı zamanda bakınız bölüm 4.5.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ciddi hepatotoksisite riski nedeniyle, KETORAL tablet yalnızca potansiyel yararlarının potansiyel risklerinden fazla olduğu durumlarda ve diğer etkili antifungal tedavi yöntemleri dikkate alınarak kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonları, tedavi öncesinde akut ve kronik karaciğer hastalığının olmadığından emin olmak için değerlendirilmeli ve tedavi sırasında sık ve düzenli aralıklarla, ayrıca olası bir hepatotoksisitenin ilk belirti ve semptomları ortaya çıktığında da izlenmelidir.

Hepatotoksisite:

Çok nadir vakada oral ketokonazol kullanımına bağlı fatal seyreden veya karaciğer transplantasyonu gerektiren ciddi hepatotoksisite meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu hastaların bir kısmında, karaciğer hastalığı için belirgin risk faktörü bulunmamaktadır. Ciddi hepatotoksisite vakaları, kısa dönem tedavilerde yüksek doz alımda ve uzun süreli tedavilerde düşük doz alımlarında raporlanmıştır. Karaciğer hasarı genellikle, fakat her zaman değil, ketokonazol tedavisinin kesilmesiyle düzelmektedir. Çocuklarda hepatit vakaları raporlanmıştır. Kümülatif tedavi dozu ciddi hepatotoksisite için bir risk faktörüdür.

KETORAL tablet tedavisi alan tüm hastalarda karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi).

Hastalar, anoreksi, bulantı, kusma, halsizlik, sarılık, abdominal ağrı, koyu renkli idrar gibi hepatit belirtisi olabilecek bulgu ve belirtilerini hekime hemen bildirmeleri için eğitilmelidir. Bu hastalarda tedavi hemen kesilmeli ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi:

KETORAL tablet tedavisi gören tüm hastalarda karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Hastalar, tedavi esnasında alkol tüketilmemesi konusunda uyarılmalıdır. Eğer mümkünse, diğer potansiyel hepatotoksik ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.). Karaciğer hasarının hemen teşhis edilmesi önemlidir. Tedavi süresince, serum ALT seviyesi haftalık olarak izlenmelidir. Eğer ALT seviyesi normal değer üzerine çıkarsa veya normalin %30'u kadar yükselirse veya hastada semptomlar gelişirse ketokonazol tedavisine ara verilmelidir ve karaciğer testlerinin tamamı yapılmalıdır. Karaciğer testleri normal değerine dönüncüye kadar testler tekrarlanmalıdır. Oral ketokonazol tedavisine tekrar başlanması ile hepatotoksisite tekrar raporlanmaktadır. Eğer tekrar oral ketokonazol tedavisi düşünülüyorsa, ilaçtan kaynaklanacak karaciğer hasarını tespit etmek üzere hasta sıklıkla takip edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce akut ve kronik karaciğer hastalığının olmadığını belirlemek için (Bkz. Bölüm 4.3.), tedavi süresince sık ve düzenli aralıklarla ve olası bir hepatotoksisitenin ilk belirti ve semptomları ortaya çıktığında, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Karaciğer testleri, karaciğer hasarını gösterdiğinde, tedavi hemen kesilmelidir.

Karaciğer enzimleri yükselmiş olan hastalarda ya da diğer ilaçlarla karaciğer toksisitesi gelişmiş olan hastalarda beklenen yarar karaciğer hasarı riskini aşmadıkça tedaviye başlanmamalıdır. Bu vakalarda karaciğer enzimlerinin yakından izlenmesi gerekir.

Adrenal fonksiyonların izlenmesi:

Günde 400 mg veya daha yüksek dozlarda KETORAL tablet kullanan gönüllülerde, ACTH ile indüklenen kortizol yanıtında azalma olduğu görülmüştür. Bu nedenle, adrenal yetmezliği olan veya adrenal işlevleri sınırdaki hastalarda, uzun süre stres altında olan hastalarda (büyük operasyon geçiren, yoğun bakımda olan hastalar, vb.) ve adrenal yetmezlik belirti ve semptomları gösteren, uzun süredir tedavi görmekte olan hastalarda adrenal fonksiyonlar izlenmelidir. Günlük önerilen doz olan 200 mg-400 mg aşılmamalıdır.

Pediyatrik kullanım:

KETORAL tabletin vücut ağırlığı 15 kg altı çocuklarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle, küçük çocuklarda KETORAL tablet kullanımı önerilmemektedir.

Azalmış gastrik asidite:

Absorpsiyon, gastrik asidite azaldığında bozulur. Beraberinde asit nötralize edici ilaçlar kullanan hastalarda (örneğin alüminyum hidroksit), bu ilaçlar KETORAL alındıktan en az 2 saat sonra kullanılmalıdır. Aklorhidrisi olan hastalarda örneğin bazı AIDS hastalarında ve asit salınımı baskılanan (H₂ antagonistleri, proton pompa inhibitörleri kullananlar) hastalarda KETORAL tabletin asit artırıcı içecekler ile alınması önerilir.

Potansiyel ilaç etkileşimi:

KETORAL, klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri potansiyeline sahiptir (Bkz. Bölüm 4.5.).

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini arttırabilirler. Bu nedenle bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Her dozda 12,75 mg sükröz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktöz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

1. Ketokonazol emilimini etkileyen ilaçlar:

Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar ketokonazol emilimini bozar (Bkz. Bölüm 4.4.).

2. Ketokonazol metabolizmasını etkileyen ilaçlar:

Ketokonazol esas olarak sitokrom CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır.

Rifampisin, rifabutin, karbamazepin, izoniyazid, nevirapin ve fenitoin gibi enzim indükleyici ilaçlar, gastrik asit süpresanları (antiasitler, antimuskarinikler, histamin H₂-blokerleri, proton pompa inhibitörleri, sukralfat) ketokonazol biyoyararlanımını anlamlı derecede azaltır. Ketokonazol ve güçlü enzim indükleyici ilaçların birlikte kullanılması önerilmez.

Ritonavir ketokonazol biyoyararlanımını arttırır. Bu nedenle, birlikte kullanıldığında ketokonazol dozunun azaltılması önerilir.

3. Ketokonazolün diğer ilaçların metabolizmaları üzerindeki etkisi:

Ketokonazol, özellikle sitokrom 3A sınıfı olmak üzere belirli karaciğer P450 grubu enzimleri ile metabolize olan ilaçların metabolizmalarını inhibe edebilir. Bu durum, advers etkiler de dahil olmak üzere bu ilaçların etkilerinin artması ve/veya uzaması ile sonuçlanır.

Örnekler:

KETORAL tablet tedavisi sırasında kontrendike olan ilaçlar (Bkz. Bölüm 4.3.):

- CYP3A4 substratları olan astemizol, bepridil, halofantrin, dizopramid, sisaprid, dofetilid, levasetilmetadol (levometadil), mizolastin, pimoziid, kinidin, sertindol ya da terfenadinin KETORAL tablet ile birlikte kullanımı, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artması sonucunda QT uzamasına ve nadiren Torsades de Pointes'e yol açtığından kontrendikedir.

- Birlikte domperidon kullanımı QT uzamasına yol açabilir,
- Birlikte triazolam, oral midazolam ve alprazolam kullanımı (Oral ketokonazol ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının yükseldiği görülmektedir. Söz konusu ilaçların özellikle kronik veya tekrarlayan dozlarda kullanımlarında sedatif ve hipnotik etkileri uzayabilmektedir.),
- Miyopatiye yol açabileceğinden simvastatin ve lovastatin gibi CYP3A4 tarafından metabolize edilen HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle birlikte kullanımı,
- Dihidroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin ve metilergometrin (metilergonovin) gibi ergo alkaloidleri ile birlikte kullanımı,
- Nizoldipin ile birlikte kullanımı,
- Eplerenon ile birlikte kullanımı,
- Irinotekan ile birlikte kullanımı,
- Everolimus ile birlikte kullanımı.

Aşağıdaki ilaçlar oral ketokonazol ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalı ve plazma konsantrasyonları, etki ya da advers etkileri izlenmelidir. Ketokonazol ile birlikte kullanıldığında, gerekirse dozları azaltılmalıdır. Eş zamanlı ilaç verilirken bu noktalar dikkate alınmalıdır.

Örnekler:

- Oral antikoagülanlar,
- İndinavir ve sakonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri,
- Vinka alkaloidleri, busulfan, dosetaksel, paklitaksel, erlotinib ve imatinib gibi bazı antineoplastik ilaçlar,
- Dihidropiridinler ve olasılıkla verapamil gibi CYP3A4 tarafından metabolize edilen kalsiyum kanal blokerleri,
- Bazı immünosüpresif ilaçlar, örn. siklosporin, takrolimus, rapamisin (sirolimus-birlikte kullanımı önerilmez),
- Atorvastatin gibi CYP3A4 tarafından metabolize olan bazı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri,
- Budesonid, flutikazon, deksametazon ve metilprednizolon gibi bazı glukokortikoidler,
- Digoksin (P-glikoprotein inhibisyonu yoluyla),
- Diğer: Alfentanil, sufentanil, brotizolam, buspiron, karbamazepin, silostazol, ebastin, eletriptan, fentanil, IV midazolam, ketiapin, reboksetin, repaglinid, rifabutin, sildenafil, solifenasin, tolterodin, trimetrexat, amlodipin, felodipin, nikardipin, nifedipin, bosentan, telitromisin.

Çok nadir olgular halinde, alkolle birlikte kullanıldığında, yüz ve boyunda kızarma, döküntü, periferik ödem, bulantı ve baş ağrısı ile karakterize olan disülfiram benzeri reaksiyon görüldüğü bildirilmiştir. Bu belirtilerin tamamı birkaç saat içinde düzelmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): KETORAL tablet kullanacak ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara hamileliği önleme konusunda kapsamlı bilgi verilmeli, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanması önerilmelidir.

Gebelik dönemi: KETORAL tabletin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerine yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir, (Bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. KETORAL tablet bu nedenle, annede sağlayacağı olası yararlar, fetusta meydana gelebilecek olası zarar riskinin üzerinde olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi: Ketokonazol anne sütüne geçtiğinden, tedavi süresince annelerin emzirmemesi önerilir.

Üreme yeteneği (Fertilite): Yürütülen üreme toksisitesi çalışmalarında sadece, sıçanlarda çok yüksek maternal toksik dozlarda (80 mg/kg/gün ve üzeri) dişi fertilitasını bozmuştur. Ketokonazol, sıçanlarda ve tavşanlarda 40 mg/kg dozda fertilite üzerine etkiden yoksundur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri:

Ketokonazol tabletin güvenliliği, 92 klinik araştırma kapsamında fungal enfeksiyon tedavisi için ya da sağlıklı gönüllülere ketokonazol tablet verilerek, 4735 olgu üzerinde değerlendirilmiştir.

Ketokonazol tablet verilen olguların > %1'inde bildirilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. 92 klinik araştırma kapsamında ketokonazol tablet uygulanan 4735 olgunun \geq %1’inde bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	%
Tercihli terim	
Sinir sistemi hastalıkları	
Baş ağrısı	2,4
Gastrointestinal hastalıklar	
Abdominal ağrı	1,2
Diyare	1,8
Bulantı	2,5
Hepato-biliyer hastalıklar	
Karaciğer fonksiyonlarında anormallik	1,2

Klinik veri setlerinde ketokonazol tablet verilen olguların $<$ %1’inde ortaya çıkan ek advers ilaç reaksiyonları Tablo 2’de sunulmaktadır.

Tablo 2. 92 klinik araştırma kapsamında ketokonazol tablet uygulanan 4735 olgunun $<$ %1’inde bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı
Tercihli terim
Bağışıklık sistemi hastalıkları
Anaflaktoid reaksiyon
Endokrin hastalıklar
Jinekomasti
Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Alkol entoleransı
Anoreksi
Hiperlipidemi
İştah artışı
Psikiyatrik hastalıklar
Uykusuzluk
Sinirlilik
Sinir sistemi hastalıkları
Baş ağrısı
Baş dönmesi
Parestezi
Somnolans

Göz hastalıkları
Fotofobi
Vasküler hastalıklar
Ortostatik hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Epistaksis
Gastrointestinal hastalıklar
Bulantı
Kusma
Diyare
Üst abdominal ağrı
Konstipasyon
Ağız kuruluğu
Ağızda tat duyusu değişikliği
Dispepsi
Flatulans
Dilde renk değişikliği
Hepato-biliyer hastalıklar
Hepatit
Sarılık
Hepatik fonksiyon test anomalisi
Deri ve derialtı doku hastalıkları
Alopesi
Dermatit
Eritem
Eritema multiforme
Pirürit
Döküntü
Ürtiker
Kseroderma
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Miyalji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Menstrüel bozukluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Asteni
Üşüme/titreme
Bitkinlik

Sıcak basmaları
Kırıklık
Periferik ödem
Pireksi
Araştırmalar
Trombosit sayımında azalma

Pazarlama sonrası deneyim:

Ketokonazol tablete ait pazarlama sonrası deneyimde ilk kez tanımlanan advers ilaç reaksiyonları Tablo 3'te görülmektedir. Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki derecelendirme doğrultusunda sıklık sıralamasına göre verilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda verilen sıklık düzeyleri klinik ya da epidemiyolojik çalışmalardan elde edilebilecek daha kesin insidans hesaplamalarını değil, spontan raporlardan elde edilen advers ilaç reaksiyonu sıklık verilerini yansıtmaktadır.

Tablo 3. Ketokonazol tablet ile pazarlama sonrası deneyimde tanımlanan advers ilaç reaksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyonörotik ödem dahil alerjik durumlar (ilk doz sonrasında raporlanmıştır)
Endokrin hastalıklar	
Çok seyrek	Adrenokortikal yetmezlik
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Geri dönüşümlü intrakraniyal basınç artışı (papil ödem, bebeklerde fontanellelerde şişlik)
Hepatobiliyer hastalıklar	
Çok seyrek	Kolestatik hepatit, biyopsi ile doğrulanmış hepatik nekroz, siroz ve transplantasyon veya ölüm ile sonuçlanan vakaları içeren hepatik bozukluk dahil ciddi hepatotoksisite (Bkz. Bölüm 4.4.)

Deri ve derialtı doku hastalıkları	
Çok seyrek	Fotosensitivite, akut generalize ekzantematöz püstülozis
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok seyrek	Artralji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Çok seyrek	Eretil disfonksiyon; önerilen günlük terapötik dozlar olan 200-400 mg/gün'den yüksek dozlarda azospermi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ketokonazolün bilinen bir antidotu yoktur.

Semptomlar;

Ketokonazolün tablet formunda ya da oral süspansiyon şeklinde günde 1,200 mg dozda uygulandığı ve toplam 459 hastanın yer aldığı 6 klinik araştırmada, hastalar tarafından advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. En sık olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları bulantı (%27,2), bitkinlik (somnolans ve letarji dahil) (%14,2), kusma (%12,6), gastrointestinal ağrı (abdominal huzursuzluk, gastrointestinal bozukluk, midede huzursuzluk dahil) (%12,0), anoreksi (kilo kaybı, iştah azalması dahil) (%7,4), yüz ve boyunda kızarıklık (hiperhidroz dahil) (%6,3), ödem (%5,7), jinekomasti (%4,8), döküntüler (egzama, purpura, dermatit dahil) (%3,3), diyare (%2,2), baş ağrısı (%2,0), tat duyusunda değişiklikler (%1,3), ve alopesi (%1,1).

Tedavi:

Yanlışlık sonucu aşırı dozda alındığında, tedavi destekleyici ve semptomatik önlemlerden oluşur. Alındıktan sonraki 1 saat içinde aktif kömür uygulanabilir. Uygun olduğu düşünülürse mide lavajı yapılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antimikotikler, imidazol türevleri
ATC kodu: J02AB02

Ketokonazol, dermatofitlere ve maya mantarlarına (*Candida*, *Malassezia*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), dimorfik mantarlara ve eumycet'lere karşı fungusit ya da fungistatik etki gösteren sentetik bir imidazol dioksolan türevidir. *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*, bazı *Dematiaceae* ve *Mucor spp.*, ve *Entomophthorales* dışındaki diğer fikomiçetler ketokonazole daha az duyarlıdır.

Ketokonazol, mantarlarda ergosterol sentezini inhibe eder ve hücre zarında bulunan diğer lipidlerin oranını değiştirir.

Bazı klinik PK/PD çalışmaları ve ilaç etkileşim çalışması verileri, 3-7 gün süreyle günde 2 kez oral 200 mg ketokonazol kullanımının, QTc intervalinde küçük bir artış ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir (ketokonazol kullanımından 1-4 saat sonra ketokonazol pik plazma düzeyine ulaşıldığında ortalama maksimum 6-12 milisaniyelik artış). QTc intervalindeki bu küçük uzama klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Günde tek doz 200 mg terapötik dozlarda plazma testosteron konsantrasyonunda geçici bir azalma gözlenmiştir. Testosteron konsantrasyonları ketokonazol verilmesinden sonraki 24 saat içinde tedavi öncesi konsantrasyona döner. Bu dozda uzun süreli tedavi sırasında testosteron konsantrasyonları genellikle kontrollere göre anlamlı farklılık göstermez.

Günde 400 mg veya daha yüksek dozlarda ketokonazol kullanan gönüllülerde, ACTH uyarısına karşı oluşan kortizol yanıtında azalma olduğu görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4.).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Ketokonazol zayıf dibazik bir madde olduğundan çözünme ve absorpsiyonunda asidik ortama ihtiyaç duyulur.

Tek bir 200 mg ketokonazol tabletin yemekle birlikte alınmasından sonra 1-2 saat içinde yaklaşık 3,5 µg/mL olan ortalama doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılır.

Dağılım:

In vitro olarak, albümin fraksiyonu başta olmak üzere plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Ketokonazol yaygın biçimde dokulara dağılmakla birlikte, sadece ihmal edilebilir bir kısmı serebrospinal sıvıya geçer.

Biyotransformasyon:

Ketokonazol, sindirim sisteminden emildikten sonra bazı inaktif metabolitlerine dönüşür. Metabolizmasında saptanan en önemli yollar, imidazol ve piperazin halkalarının hepatik mikrozomal enzimlerle oksidasyonu ve degradasyonudur. Ek olarak, oksidatif O-dealkilasyon ve aromatik hidroksilasyon oluşur. Ketokonazolün kendi metabolizmasını indüklediği gösterilmemiştir.

Eliminasyon:

Plazmadan eliminasyonu bifaziktir. İlk 10 saat içinde yarılanma ömrü 2 saat, daha sonra 8 saattir.

Alınan dozun yaklaşık %13'ü idrarla, bu miktarın da %2-4'ü değişmeden atılır. Asıl olarak, safra ile bağırsaklara atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Hepatik ya da renal yetmezliği olan hastalarda ketokonazol farmakokinetiği sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermez (Bkz. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4.).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Ketokonazol, standart klinik-dışı güvenilirlik çalışmaları kullanılarak incelenmiştir.

Hepatotoksik etkiler, 12 aylık tekrarlı doz köpek çalışmasında gözlenmiştir. Sıçan deneylerinde, 18 ay süreli tekrarlı dozlar ile böbreklerde, adrenalde ve overlerde hafif patolojik değişiklikler bildirilmiştir. Ek olarak, dişi sıçanlarda kemik fragilitesinde artış gösterilmiştir. Her iki çalışmada da maksimum yan etkisiz doz düzeyi (MYED / NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) 10 mg/kg/gün'dür.

Ketokonazol, üreme ile ilgili çalışmalarda, sıçanlarda çok yüksek, maternal toksik dozlarda (80 mg/kg/gün ve üzeri) dişi fertilitasını bozmuş ve yavrularda embriyotoksik ve teratojenik (oligodaktili ve sindaktili) etkiye neden olmuştur. Ketokonazol, sıçanlarda ve tavşanlarda 40 mg/kg dozda embriyotoksikite, teratojenite ve fertilitate üzerine etki göstermez. Deney farelerinde maksimum 160 mg/kg'a kadar olan doz düzeylerinde teratojenik etki gözlenmemiştir.

Ketokonazol karsinojenik veya genotoksik değildir.

Elektrofizyolojik çalışmalar ketokonazolün hızlı aktive edici komponent olan potasyum geri alımını geciktirdiğini, aksiyon potansiyelinin süresini uzattığını ve QT aralığını uzatabileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Povidon K-30
Talk
Silikon
Magnezyum stearat

Sodyum lauril sülfat
Sükroz (pudra şekeri)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KETORAL tablet, karton kutu içerisinde her bir tablette 200 mg ketokonazol içeren 10 ve 30 tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

148/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.07.1989
Ruhsat yenileme tarihi: 26.06.2002

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ