

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETOCONAZOLE, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletki zawiera:

Ketokonazol (*Ketoconazolium*) 200 mg

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie grzybic powierzchownych i układowych:
 - zakażenia skóry, włosów, paznokci, mieszków włosowych i owłosionej skóry głowy (łupież pstry), jeżeli leczenie miejscowe jest niewystarczające
 - grzybice przewodu pokarmowego, nie poddające się innemu leczeniu
 - kandydozy skóry i błon śluzowych, jeżeli leczenie miejscowe jest niewystarczające
 - przewlekłe i nawracające grzybice pochwy, zwłaszcza gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające
 - układowe zakażenia grzybicze (kokcydioidomikozy, histoplazmozy, blastomikozy, parakokcydioidomikozy)
- Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z obniżoną odpornością (nowotwory złośliwe, AIDS).

Uwaga: Lek nie jest skuteczny w grzybiczym zapaleniu opon mózgowych, gdyż tylko w niewielkim stopniu przechodzi przez barierę krew-mózg.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

- Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg
 - *lecniczo i zapobiegawczo w infekcjach grzybami (z wyjątkiem kandydoz pochwowych)*
1 tabletki (200 mg) podana raz na dobę. W ciężkich infekcjach dawka może być zwiększona do 2 tabletek (400 mg) podanych raz na dobę.
 - *w przewlekłych kandydozach pochwowych*
2 tabletki (400 mg) podane raz na dobę.
- Pacjenci z obniżoną odpornością
1 do 2 tabletek (200 do 400 mg) podane raz na dobę.

Leczenie ketokonazolem należy kontynuować, co najmniej przez tydzień po ustąpieniu objawów i uzyskaniu ujemnego wyniku posiewu.

Średni czas leczenia:

- *kandydozy błon śluzowych i skóry*: zwykle 2 tygodnie
- *grzybice pochwowe*: 5 kolejnych dni
- *łupież pstry*: 10 dni
- *grzybice skórne (powodowane przez drożdże i dermatofity)*: około 4 tygodni
- *grzybice skóry owłosionej głowy*: 4 do 8 tygodni
- *zakażenia paznokci*: 6 do 12 miesięcy, w zależności od szybkości wzrostu paznokci, konieczny jest całkowity wzrost paznokcia
- *grzybice układowe (parakokcydoidomikozы, histoplazmozy, kokcydoidomikozы)*: 3 do 6 miesięcy; *kandydoza układowa*: 1 do 2 miesięcy

Lek należy stosować doustnie podczas posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu
- ciąża i okres karmienia piersią
- schorzenia wątroby
- nie należy stosować ketokonazolu z lekami przeciwhistaminowymi: terfenadyną i astemizolem, gdyż może to prowadzić do zaburzeń rytmu serca (arytmii typu „torsades de pointes”). Nie stosować łącznie z cyzapridem, triazolamem, doustną postacią midazolamu, chinidyną, pimozydem, inhibitorami reduktazy HMG – CoA takimi jak simwastatyna, lowastatyna (patrz pkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji)

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Długotrwałe leczenie ketokonazolem zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Leczenie takie powinno być poprzedzone wywiadem o przebytych chorobach wątroby oraz badaniem czynności wątroby. W czasie leczenia preparatem Ketoconazole, trwającym ponad 2 tygodnie, należy przeprowadzać testy sprawdzające czynność wątroby: przed leczeniem, po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i następnie raz w miesiącu.
Pacjenci przewlekłe leczeni ketokonazolem powinni zostać poinformowani o symptomach wskazujących na uszkodzenie wątroby: uczucie zmęczenia, gorączka, ciemna barwa moczu, jasny stolec, żółtaczka, nudności, wymioty.
Ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby jest większe u osób powyżej 50 roku życia (głównie u kobiet), równocześnie stosujących leki hepatotoksyczne, z chorobą wątroby w wywiadzie; stosujących lek przez czas dłuższy niż 14 dni. W przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby leczenie ketokonazolem powinno zostać natychmiast przerwane.
- Podczas leczenia ketokonazolem sporadycznie może nastąpić łagodne, przejściowe zwiększenie poziomu aktywności transaminaz lub fosfatazy zasadowej. Ta bezobjawowa reakcja nie wymaga przerwania leczenia, a jedynie obserwacji pacjentów.
- U chorych leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przed rozpoczęciem leczenia ketokonazolem należy skontrolować stężenie glukozy we krwi.
- Nie należy podawać leków neutralizujących kwas żołądkowy na 2 godziny przed i przez 2 godziny po przyjęciu ketokonazolu. Niedobór kwasu solnego w soku żołądkowym (np. u pacjentów z AIDS) może zmniejszać wchłanianie ketokonazolu. Należy wówczas podawać lek z napojami zwiększającymi kwaśność treści pokarmowej w żołądku np. napojami typu „Cola”.

- Należy kontrolować czynność nadnerczy u pacjentów z niewydolnością lub zmniejszoną wydolnością nadnerczy i u pacjentów narażonych na stres (np. poważne zabiegi chirurgiczne, intensywna terapia).
- Podczas leczenia ketokonazolem pacjent (pacjentka) powinien stosować skuteczną antykoncepcję. Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się czy pacjentka nie jest w ciąży.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Równoczesne podawanie ketokonazolu z lekami zmniejszającymi kwaśność soku żołądkowego, jak leki przeciwmuskarynowe, związki zobojętniające kwas żołądkowy, leki blokujące receptory histaminowe H₂ i inhibitory pompy protonowej, może zmniejszać wchłanianie ketokonazolu.
- Leki indukujące enzymy takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, izoniazyd i fenytoina znacznie zmniejszają dostępność biologiczną ketokonazolu.
- Ritonawir zwiększa biodostępność ketokonazolu. Dlatego przy jednoczesnym stosowaniu ritonawiru i ketokonazolu należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu.
- Ketokonazol hamuje enzymy oksydazy wątrobowej, zwłaszcza cytochrom P450 (CYP3A4) i może powodować wzrost stężenia w osoczu leków metabolizowanych w wątrobie, powodując nasilenie lub przedłużenie działania tych leków. Dlatego nie należy stosować podczas leczenia ketokonazolem następujących leków: astemizol, terfenadyna, cyzaprid, triazolam, midazolam w formie doustnej, chinidyna, pimozyd, inhibitory reduktazy HMG – CoA metabolizowane przez CYP3A4 (simwastatyna, lowastatyna).
- Podając ketokonazol z następującymi lekami należy monitorować ich stężenia w osoczu a w razie konieczności zmniejszyć ich dawkowanie:
 - leki przeciwnowotworowe (np. alkaloidy Vinca, busulfan, docetaksel)
 - doustne leki przeciwzakrzepowe
 - inhibitory proteazy wirusa HIV (indinawir, sankwinawir)
 - leki będące antagonistami kanału wapniowego metabolizowane przez CYP3A4, takie jak pochodne dihydropirydyny oraz prawdopodobnie werapamil
 - niektóre substancje działające immunosupresyjnie (cyklosporyna, takrolimus)
 - i inne leki takie jak: digoksyna, karbamazepina, buspiron, alfentanyl, sildenafil, alprazolam, midazolam, rifabutin, metyloprednizolon i trimetrexat
- W wyjątkowych przypadkach po spożyciu alkoholu mogą wystąpić reakcje podobne jak po przyjęciu disulfiramu, objawiające się rozszerzeniem naczyń twarzy i szyi, wysypką, obwodowymi obrzękami, nudnościami i bólem głowy. Wszystkie te objawy mijają w ciągu kilku godzin.

4.6. Ciąża i laktacja

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Kobiety leczone ketokonazolem nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ leku na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi, obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono upośledzenia sprawności psychofizycznej, zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych będących w ruchu podczas stosowania ketokonazolu.

4.8. Działania niepożądane

- najczęściej obserwowane działania niepożądane to: zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka), pokrzywka, świąd, wysypka, bóle głowy
- rzadziej występują następujące dolegliwości: senność, zaburzenia miesiączkowania (również w przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych), zawroty głowy, parastezja, światłowstręt
- rzadko reakcje anafilaktyczne po pierwszej dawce
- reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy
- bardzo rzadko występują: trombocytopenia, impotencja, łysienie, przemijający wzrost ciśnienia śródczaszkowego
- objawy toksycznego działania na wątrobę takie jak: uczucie zmęczenia, gorączka, ciemna barwa moczu, jasny stolec, żółtaczką, nudności, wymioty, zapalenie wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą być przemijające o ile leczenie zostanie bezzwłocznie przerwane (patrz pkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)
- podczas stosowania zalecanych dawek ketokonazolu tj. 200 mg lub 400 mg na dobę, może wystąpić przemijające obniżenie stężenia testosteronu. Natomiast podczas długotrwałej terapii zalecanymi dawkami, stężenie testosteronu w grupie badanej zwykle nie różni się znacząco od stężenia testosteronu w grupie kontrolnej

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania ketokonazolu należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W ciągu kilku pierwszych godzin od przedawkowania wykonać płukanie żołądka, można także podać węgiel aktywowany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne imidazolu

kod ATC: J02AB02

Ketoconazole zaliczany jest do leków przeciwgrzybiczych pochodnych imidazolu. Jest to lek o szerokim spektrum działania obejmującym *in vitro* grzyby: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* i *Phialophora spp.* Ketoconazole działa również na: *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.* i *Microsporum spp.*

Badania *in vitro* pokazują, że ketokonazol hamuje syntezę ergosterolu, który jest składnikiem błon komórkowych grzybów. Powoduje to zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej i obumieranie komórek.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu leku, ketokonazol jest wchłaniany w części żołądkowo-jelitowej. Wchłanianie ketokonazolu jest zmienne i wzrasta ze spadkiem pH żołądka.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie ketokonazolu w osoczu po jego doustnym podaniu w dawce 200 mg osiągane jest po upływie około 2 godzin i wynosi około 3,5 µg/ml. Ketokonazol w ponad 90% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami.

Metabolizm

Ketokonazol jest metabolizowany w wątrobie.

Eliminacja

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania wynosi 2 godziny podczas pierwszych 10 godzin oraz 8 godzin w okresie późniejszym.

Ketokonazol jest wydalany z kałem i moczem. Głównie wydalany jest z żółcią do jelit, natomiast z moczem wydalane jest około 13%, z czego 2% do 4% stanowi postać niezmienioną, a resztę nieaktywne metabolity.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na szczurach, którym w diecie podawano ketokonazol (w dawce 80 mg/kg/dobę) wykazały jego teratogeny wpływ, który przejawiał się syndaktylią (wrodzonym zrostem palców) i oligodaktylią (zmniejszoną liczbą palców). Zaobserwowano również toksyczny wpływ ketokonazolu na zarodek u szczurów, którym podawano w diecie dawki ketokonazolu powyżej 80 mg/kg masy ciała podczas I trymestru ciąży.

Odnotowano także trudny poród u szczurów przyjmujących doustnie ketokonazol podczas III trymestru, w dawkach wyższych niż 10 mg/kg masy ciała.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, poliwinylpirolidon, skrobi glikolan sodu, stearynian magnezu, dwutlenek krzemu koloidalny.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze pokojowej 15 do 25°C, chronić od światła i wilgoci. Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika

1 lub 2 blistry PVC/PVDC/Aluminium, zawierające po 10 sztuk tabletek, pakowane w kartoniki.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Nie dotyczy.

7. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
8. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** 10454
9. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA** 20.04 2004.
10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZATWIERDZA
20.04. 2004.

PREZES
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

prof. dr hab. med. Michał Pirożyński