
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETOKONAZOL POLFARMEX, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 200 mg ketokonazolu (*Ketoconazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Układowe zakażenia grzybicze, wywołane przez *Candida*, a także blastomikoza, kokcydioidomikoza, parakokcydioidomikoza, histoplazmoza
- Przewlekłe nawracające grzybice pochwy, zwłaszcza w przypadkach, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające
- Ciężkie zakażenia drożdżakowe przewodu pokarmowego, nie reagujące na inne leki
- Zakażenia skóry, włosów i paznokci wywołane przez dermatofity lub drożdżaki (grzybica skóry, grzybica paznokci, łupież psty, łupież głowy, zapalenie mieszków włosowych wywołane przez *Pityrosporum*, przewlekłe drożdżakowe zakażenie błon śluzowych i skóry), jeżeli leczenie miejscowe jest trudne z powodu usytuowania zakażenia lub jeśli leczenie miejscowe jest niewystarczające
- Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (wrodzoną lub wywołaną przez chorobę lub leki)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zakażenia skóry, układu pokarmowego, zakażenia układowe:

200 mg 1 raz na dobę.

W zależności od reakcji na leczenie dawka dobową może być zwiększona do dawki maksymalnej 400 mg raz na dobę.

Grzybica pochwy:

400 mg raz na dobę.

Zapobiegawczo u pacjentów ze zmniejszoną odpornością:

200 mg na dobę.

Dzieci

Lecznico:

dzieci o masie ciała od 15 do 30 kg: 100 mg raz na dobę;

dzieci o masie ciała powyżej 30 kg: dawkowanie jak u dorosłych.

Zapobiegawczo:

4 do 8 mg/kg mc./dobę.

Sposób podawania

Lek podaje się doustnie w czasie posiłku.

Przeciętny okres stosowania leku

Grzybica pochwy – 5 kolejnych dni; grzybice skóry wywołane przez dermatofity – około 4 tygodni, łupież pstry – 10 dni; grzybica jamy ustnej i skóry, wywołana przez *Candida* – 2 do 3 tygodni; zakażenia skóry owłosionej – 1 do 2 miesięcy; zakażenia paznokci – 6 do 12 miesięcy, w zależności od szybkości wzrostu paznokci, do momentu aż cały paznokieć odrośnie; kandydoza układowa – 1 do 2 miesięcy, a nawet dłużej; kokcydiodomikoza, parakokcydiodomikoza, histoplazmoza – 3 do 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 1 tydzień po ustąpieniu wszystkich objawów choroby oraz do czasu uzyskania negatywnego wyniku badania mikrobiologicznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki imidazolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ostra lub przewlekła niewydolność wątroby

Nie należy jednocześnie stosować astemizolu, terfenadyny, mizolastyny, chinidyny, pimozydu, cyzaprydu, midazolamu, triazolamu, inhibitorów reduktazy HMG-CoA metabolizowanych przez CYP3A4, takich jak symwastatyna lub lowastatyna.

Nie należy stosować u dzieci poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub chorobą alkoholową w wywiadzie, u pacjentów leczonych jednocześnie lekami o możliwym działaniu hepatotoksycznym przed zastosowaniem leku należy zbadać czynność wątroby. U osób leczonych ketokonazolem może wystąpić niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków aktywność enzymów wątrobowych powraca do wartości prawidłowych w trakcie leczenia lub po odstawieniu leku. Objawy hepatotoksycznego działania leku obserwowano zwykle po około 28 dniach leczenia, jednak w sporadycznych przypadkach mogą wystąpić na początku leczenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpią objawy uszkodzenia wątroby, należy odstawić lek i kontrolować czynność wątroby co tydzień przez co najmniej dwa miesiące lub do czasu normalizacji aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszano przypadki ciężkiej niewydolności wątroby w wyniku stosowania leku. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być zmniejszenie dawki leku.

U pacjentów stosujących lek dłużej niż 14 dni zalecana jest okresowa kontrola czynności wątroby (przed leczeniem, po 2 tygodniach leczenia, a następnie raz w miesiącu). Należy ich poinformować o ryzyku uszkodzenia wątroby, które może się objawiać: złym samopoczuciem; podwyższoną temperaturą ciała; ciemnym moczem; jasnym stolcem czy żółtaczką.

Ketokonazol nie przenika dobrze do OUN, dlatego nie należy go stosować w leczeniu grzybiczych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.

Zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznych po przyjęciu pierwszej dawki leku.

Podczas leczenia ketokonazolem nie należy pić alkoholu. Zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji disulfiramowej (zaczerwienienie twarzy, pulsujący ból głowy, nudności i wymioty, trudności w oddychaniu). Objawy ustępują samoistnie w czasie kilku godzin.

Wysokie dawki ketokonazolu mogą nasilać niewydolność nadnerczy. Dlatego należy kontrolować czynność nadnerczy u pacjentów z niewydolnością nadnerczy lub okresowo narażonych na stres (np. ciężkie zabiegi chirurgiczne, intensywne terapia).

Ketokonazol nasila ryzyko miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami reduktazy HMG-CoA.

Nie określono zasad bezpiecznego stosowania ketokonazolu u dzieci poniżej 2 lat. Produkt leczniczy zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ketokonazol hamuje metabolizm i zwiększa stężenie w osoczu astemizolu, terfenadyny, cyzaprydu, cyklosporyny, inhibitorów reduktazy HMG-CoA (symwastatyny i lowastatyny), nasila działanie nasenne i uspokajające benzodiazepin (głównie midazolamu i triazolamu) oraz działanie przeciwwrzepowe warfaryny.

Leki przeciwrzybcze pochodne imidazolu nasilają działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Nie wiadomo, czy interakcja ta ma miejsce w przypadku ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu i leków metabolizowanych przez układ cytochromu P450 (terfenadyna, astemizol, mizolastyna, chinidyna, pimozyd, midazolam, triazolam, cyzapryd) zwiększa ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (arytmie komorowe z *torsade de pointes* włącznie).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu z doustnymi lekami przeciwwrzepowymi, inhibitorami proteazy HIV (indynawir, sakwinawir), lekami onkologicznymi (alkaloidy barwinka, busulfan, docetaksel), antagonistami kanału wapniowego pochodnymi dihydropirydyny, werapamilem, cyklosporyną, digoksyną, buspironem, alfentanylem, syldenafilem, alprazolamem, ebastyną.

Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu z cyklosporyną zalecane jest kontrolowanie stężenia cyklosporyny w osoczu i ewentualne zmniejszenie dawki. W trakcie jednoczesnego stosowania z warfaryną zalecane jest kontrolowanie czasu protrombinowego.

W przypadku jednoczesnego stosowania z lekami zmniejszającymi kwasność soku żołądkowego (np. lekami zobojętniającymi, inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H₂), ketokonazol należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed podaniem tych leków. Pacjentom z bezkwaśnością (np. niektórzy pacjenci z AIDS) zaleca się przyjmowanie ketokonazolu z napojami typu „cola”.

U chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi na początku leczenia należy okresowo kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Alkohol i leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym stosowane jednocześnie z ketokonazolem nasilają ryzyko uszkodzenia wątroby, zwłaszcza u pacjentów stosujących ketokonazol długotrwale oraz u pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie.

Ketokonazol zwiększa stężenie fenytoiny a fenytoina zmniejsza stężenie ketokonazolu w osoczu.

Leki zobojętniające, leki przeciwcholinergiczne, antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej, sukralfat mogą znacznie zmniejszać wchłanianie ketokonazolu.

Ryfampicyna i izoniazyd zmniejszają stężenie ketokonazolu w osoczu; jednoczesne podawanie tych leków nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Lek może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie wykonywano jednak odpowiednio licznych, kontrolowanych badań klinicznych u ludzi. Ketokonazol podawany w dawkach 80 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom szczurów działał embriotoksycznie i teratogennie (zrost i zmniejszona liczba palców) oraz powodował dystocję w trzecim tryestrze.

Lek przenika do mleka kobiecego. Nie należy go stosować u kobiet w okresie karmienia piersią. W razie konieczności stosowania leku u matki, powinna ona zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek powodował upośledzenie sprawności psychofizycznej, zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występują: zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka); wysypka; pokrzywka; świąd; bóle głowy.

Rzadziej: nieregularne miesiączkowanie; zawroty głowy; senność; gorączka z dreszczami; światłowstręt; parestezje.

Bardzo rzadko: trombocytopenia; łysienie; impotencja; przemijające zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego.

Zgłaszano przypadki przemijającej ginekomastii i oligospermii, zwłaszcza u pacjentów stosujących dawki większe niż 400 mg/dobę.

U ok. 10% pacjentów obserwuje się niewielkie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. U 1 osoby na 10 000 leczonych ketokonazolem obserwuje się objawy hepatotoksycznego działania leku (żółty kolor skóry, twardówek oczu i błon śluzowych, ciemne zabarwienie moczu, odbarwione stolce, świąd skóry, utrata apetytu, bóle żołądka, uczucie nadmiernego osłabienia). W większości przypadków objawy ustępują samoistnie po odstawieniu leku. Odnotowano kilka przypadków zapalenia wątroby.

Kobiety oraz osoby w wieku powyżej 40 lat są bardziej narażone na hepatotoksyczne działanie leku. Ketokonazol podawany w dawce 200 mg/dobę powoduje przemijające zmniejszenie stężenia testosteronu w osoczu przez 4 do 6 godzin po przyjęciu leku. W czasie długotrwałego stosowania nie obserwuje się zmian stężenia testosteronu.

Zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktoidalnej po pierwszym podaniu leku oraz reakcji nadwrażliwości na lek (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i wspomagające czynności życiowe. W ciągu pierwszych godzin po przedawkowaniu można wykonać płukanie żołądka. W razie konieczności można podać węgiel aktywowany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybiczne do stosowania ogólnego; pochodne imidazolu.

Kod ATC: J02AB02

Ketokonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy pochodnych imidazolu, przeznaczonym do stosowania ogólnego.

Mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzyba. Ketokonazol hamuje syntezę ergosterolu poprzez przyłączanie cząsteczki leku do lanosterolo-14-alfademetylasy - enzymu cytochromu P450 grzyba, niezbędnego do syntezy ergosterolu z 14-alfametylosteroli (lanosterolu). Pod wpływem leku błona komórkowa traci szczelność i przestaje spełniać funkcje barierowe.

U *Candida spp.* ketokonazol zaburza proces przekształcenia w postać micelarną, w następstwie czego rozwijają się jedynie komórki o zmniejszonej zdolności fagocytarnej.

Lek wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Działanie ketokonazolu w warunkach *in vitro* obejmuje: dermatofity (*Microsporum spp.*, *Epidermatophyton spp.*, *Trichophyton spp.*), drożdżaki (*Candida albicans* i inne gatunki z rodzaju *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum*), grzyby dimorficzne (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*) oraz inne grzyby, np. *Sporotrichum schenckii*, *Phialophora spp.*, *Blastomyces dermatitidis*.

Większość doświadczeń klinicznych związanych ze stosowaniem ketokonazolu pochodzi z otwartych międzynarodowych wielośrodkowych prób. W trakcie badań większość pacjentów otrzymywała ketokonazol w dawce 200 mg/dobę. W grzybicach powierzchniowych odsetek pacjentów

wyleczonych i pacjentów, u których stwierdzono znaczną poprawę wynosił odpowiednio: zakażenia skórne wywołane przez dermatofity lub drożdżaki - 67% i 21%; grzybica paznokci lub tkanek okołopaznokciowych - 81% (suma przypadków wyleczeń i przypadków znacznej poprawy); łupież pstry - 92% i 5%; kandydoza błony śluzowej jamy ustnej - 77% i 7%; kandydozy pochwy 80-90%; przewlekłe kandydozy błon śluzowych i skóry - 25% i 52%.

W grzybicach układowych odsetek pacjentów wyleczonych i ze znaczącą poprawą wynosił odpowiednio: kandydozy układowe - 70% i 11%; kokcydiodomikoz - 13% i 22%; parakokcydiodomikoz - 79% i 16%; histoplazmoz - 52% i 32%; chromomikoz - 24% i 29%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ketokonazol wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego. Biodostępność leku wynosi 75% podanej dawki. Warunkiem koniecznym do prawidłowego wchłaniania leku jest kwaśne środowisko.

Maksymalne stężenie w osoczu obserwowano po 1 do 4 godzin od podania 200 mg leku i mieściło się ono w granicach 2 do 4 µg/ml.

W zakresie dawek od 100 do 400 mg obserwuje się liniową korelację pomiędzy dawką a wartością AUC.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* lek wiąże się z białkami osocza w ok. 95-99%, głównie z albuminami (84%) i płytkami krwi (15%). U pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów z marskością wątroby obserwuje się znaczące zmniejszenie stopnia wiązania z białkami.

Ketokonazol przenika do moczu, śliny, łożu skórniego i włosowiny. W bardzo nieznacznym stopniu przenika przez barierę krew/mózg do płynu mózgowo-rdzeniowego; stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym rzadko przekracza 1,5% aktualnego stężenia w osoczu.

Objętość dystrybucji $V_d=0,36$ l/kg.

Metabolizm i wydalanie

Ketokonazol jest metabolizowany w wątrobie, częściowo w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę.

Głównym procesem jest utlenianie i degradacja pierścieni imidazolu i piperazyny, oksydacyjna dealkilacja i aromatyczna hydroksylacja do kilku nieaktywnych metabolitów, wydalanych głównie z żółcią (50-60%) i moczem (10-15%). W postaci niezmięnionej wydalany jest z moczem (2-4%) i kałem (20-65%).

Okres półtrwania leku w fazie beta ($t_{1/2\beta}$) wynosi 6,5, 6,1 i 9,6 godziny po dawkach, odpowiednio, 100, 200 i 400 mg.

Nie stwierdzono kumulowania się leku w organizmie podczas stosowania dawek 200 mg/dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Odpowiednio u myszy, szczurów, świnek morskich, psów stwierdzono: $LD_{50po} = 702, 227, 202, 780$ mg/kg mc.; $LD_{50iv} = 44, 86, 28, 49$ mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach (szczury, psy), nie stwierdzono niekorzystnego wpływu ketokonazolu podawanego doustnie w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę. Po podaniu w dawkach 20 i 40 mg/kg mc./dobę obserwowano zmniejszenie łaknienia, zwiększenie masy ciała, patologiczne zmiany w nerkach, wątrobie, nadnerczach i jajnikach, a po podaniu w dawkach 80 i 160 mg/kg mc./dobę – nasilenie się tych zmian.

Ketokonazol podawany psom w dawce 40 mg/kg mc./dobę powodował zmniejszenie łaknienia, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfatazy alkalicznej oraz histologiczne zmiany w wątrobie. Podawanie przez okres od 2 do 4 tygodni powodowało nasilenie się tych zmian, z wystąpieniem żółtaczki. U zwierząt, które przeżyły, zmiany cofały się po odstawieniu ketokonazolu.

Nie wykazano mutagennego ani rakotwórczego działania ketokonazolu w standardowych testach na zwierzętach.

Ketokonazol podawany samcom szczurów w dawkach do 80 mg/kg mc./dobę oraz samicom szczurów w dawkach do 40 mg/kg mc./dobę nie upośledzał zdolności rozrodczych.

Podawanie większych dawek samicom powodowało zmniejszenie liczby ciąży i zwiększenie liczby powikłanych porodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w suchym miejscu.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium lub pojemnik z tworzywa sztucznego w tekturowym pudełku

10 szt. – 1 blister po 10 szt.

10 szt. w pojemniku

20 szt. – 2 blistry po 10 szt.

20 szt. w pojemniku

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10426

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.05.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO