Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/31/ketoral-200-mg-30-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J02AB02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KETORAL® tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet 200 mg ketokonazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Sükroz (pudra şekeri)	12.75 mg
Sodyum lauril sülfat	1.75 mg

Yardımcı maddelerin listesi için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Beyaz, üst yüzü çentikli yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Endikasyonları:
Dermatofitlerin ve/veya mayaların deride, saçlarda ve tırnaklarda neden oldukları yerleşimi ya da yayılımı nedeniyle topikal tedavinin mümkün olmadığı veya derinin derin tabakalarının etkilendiği ya da lokal tedavinin etkisiz kaldığı veya flukonazol, terbinafin ve itrakonazole cevap vermeyen ya da bunları tolere edemeyen hastalardaki dermotomikoz, onikomikoz, kandida perioniksis, pityriasis versikolor, pityriasis kapitis, Malassezia follikulitis, kronik mukokutanöz kandidoz gibi enfeksiyonların tedavisinde, sindirim sisteminin maya enfeksiyonlarında, lokal tedaviye cevap vermeyen kronik nükseden vajinal kandidozda, sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılır.

Ketakonazolün merkezi sinir sistemine geçişi iyi olmadığından 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

- Vajinal kandidoz: 5 gün
- Dermatofitlerin neden olduğu deri mikozları: Yaklaşık 4 hafta
- Pityriasis versicolor: 10 gün
- Kandidaların neden olduğu ağız ve deri mikozları: 2-3 hafta
- Saç enfeksiyonları: 1-2 ay
- Parakoksidiyoidomikoz, histoplasmoz, koksidiyoidomikoz: Genel tedavi süresi 6 aydır.

Erişkinler
Yemekle birlikte günde bir kez 1 tablet (= 200 mg). Bu dozla yeterli yanıt alınamazsa doz günde bir kez alınan 2 tablete (= 400 mg) çıkarılabilir.
Vajinal kandidozlu erişkinler: Yemekle birlikte günde bir kez 2 tablet (= 400 mg).

Çocuklar
- 15-30 kilogram arası çocuklarda: Yemekle birlikte günde bir kez alınan yarım tablet (100 mg)
- 30 kilogram üzeri çocuklar için: Erişkinler ile aynı doz.

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: KETORAL tabletin vücut ağırlığı 15 kg altı çocuklarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle, çok küçük çocuklarda KETORAL tablet kullanımı önerilmemektedir.
Geriyatrik 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 ve oral midazolam kullanımı,
- 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. 4.8. İstenmeyen etkiler). Bu hastaların bir kısmında, karaciğer hastalığı için belirgin risk faktörü bulunmamaktadır. Vakalar, bazıları ilk hafta olmak üzere tedavinin ilk ayında bildirilmiştir.

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. 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 ketokonazol tablet kullanan gönüllülerde, ACTH ile indüklenen kortizol yanıtında azalma olduğu görülmüştür. Bu nedenle, adrenal yetmezliği olan veya adrenal işlevleri sınırda olan 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.

Pedivatrik 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 (H_2 antagonistleri, proton pompa inhibitörleri kullananlar) hastalarda KETORAL tabletin asit arttırıcı 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 sükroz içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

KETORAL'in her dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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 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, 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 ve oral midazolam kullanımı,
- 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 sakinavir gibi HIV proteaz inhibitörleri,
- Vinka alkaloidleri, büsülfan, dosetaksel, 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),
- 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, alprazolam, brotizolam, buspiron, karbamazepin, silostazol, ebastin, eletriptan, fentanil, IV midazolam, ketiapin, reboksetin, repaglinid, rifabutin, sildenafil, solifenasin, tolterodin, trimetreksat.

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 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.

Gebelik dönemi: KETORAL tabletin gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir, (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlardaki 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 fertilitesini 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 > % l'inde bildirilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. 92 klinik araştırma kapsamında ketokonazol tablet uygulanan 4735 olgunun ≥ % 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 dönmesi
Parestezi
Somnolans
Göz hastalıkları
Fotofobi
Vasküler hastalıklar
Ortostatik hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar
Epistaksis
Gastrointestinal hastalıklar
Üst abdominal ağrı
Konstipasyon
Ağız kuruluğu
Ağızda tat duyusu değişikliği
Dispepsi
Flatulans
Dilde renk değişikliği
Kusma
Hepato-biliyer hastalıklar
Hepatit
Sarılık
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları
Alopesi
Dermatit

Eritem
Eritema multiforme
Pruritis
Döküntü
Ürtiker
Kseroderma
Kas-iskelet ve bağ dokusu 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: ≥ 1/10
Yaygın: ≥ 1/100 ve < 1/10
Yaygın olmayan: ≥ 1/1.000 ve < 1/100
Seyrek: ≥ 1/10.000 ve < 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
Endokrin hastalıklar	
Çok seyrek	Adrenokortikal yetmezlik
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Geri dönüşümlü intrakraniyal basınç artışı (papilödem, bebeklerde fontanellerde 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 dokusu hastalıkları	
Çok seyrek	Fotosensitivite
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	
Çok seyrek	Artralji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Çok seyrek	Erektil disfonksiyon; önerilen günlük terapötik dozlar olan 200-400 mg/gün'den yüksek dozlarda azoospermi

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 güvenlilik verileri

Ketokonazol, standart klinik-dışı güvenlilik 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 frajilitesinde 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 fertilitesini bozmuş ve yavrularda embriyotoksik ve teratojenik (oligodaktili ve sindaktili) etkiye neden olmuştur. Ketokonazol, sıçanlarda ve tavşanlarda 40 mg/kg dozda embriyotoksisite, teratojenite ve fertilite 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

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Tabletler 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 Atıkları Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
34398 Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

148/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.07.1989
Ruhsat yenileme tarihi: Bilimsel inceleme sonuçları uygun bulunmuş olup ruhsatname geçerliliğini korumaktadır.

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ