

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETOCONAZOLE HASCO, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletkę zawiera:

ketokonazol (*ketoconazolium*) 200 mg

Substancję pomocniczą biologicznie czynną: laktozę jednowodną 79 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki niepowlekane o kształcie dwustronnie wypukłych krążków, barwy białej, o jednolitej powierzchni bez uszkodzeń. Bez zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Z powodu ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby, ketokonazol w tabletkach należy stosować wyłącznie w sytuacjach, gdy oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko. Przed zastosowaniem ketokonazolu należy rozważyć możliwość zastosowania innego leczenia przeciwgrzybiczego.

Wskazaniami do stosowania są:

- zakażenia skóry, włosów i paznokci wywołane przez dermatofity oraz zapalenie mieszków włosowych wywołane przez *Malassezia* (poprzednia nazwa *Pityrosporum*), jeżeli leczenie miejscowe jest niemożliwe z powodu usytuowania miejsca zakażenia, albo jeśli leczenie miejscowe jest niewystarczające. Ketokonazol jest wskazany u pacjentów, u których nie można zastosować flukonazolu, terbinafiny ani itrakonazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne,
- przewlekłe zakażenia drożdżakowe skóry i błon śluzowych, pochwy, jamy ustnej i gardła, przewodu pokarmowego, które nie mogą być leczone miejscowo z powodu lokalizacji, rozległości lub głębokości penetracji w skórze. Ketokonazol jest wskazany u pacjentów, u których nie można zastosować flukonazolu, ani itrakonazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt stosuje się doustnie.

W celu maksymalnego wchłaniania produkt Ketoconazole HASCO należy stosować podczas posiłku.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Dawki:

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 30 kg:

1 tabletkę (200 mg) raz na dobę w czasie posiłku. W przypadku braku oczekiwanego działania dawkę należy zwiększyć do 2 tabletek (400 mg) raz na dobę.

Czas leczenia:

Leczenie należy kontynuować bez przerwy aż do czasu wyleczenia. Przedwczesne przerwanie terapii może spowodować wznowę zakażenia. Należy jednak pamiętać, że ryzyko uszkodzenia wątroby zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia. Terapia dłuższa niż 10 dni powinna być stosowana po analizie skutków dotychczasowej terapii oraz potencjalnych korzyści i potencjalnego ryzyka. Konieczne jest monitorowanie parametrów czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

W grzybiczym zapaleniu mieszków włosowych wywołanym przez *Malassezia* (poprzednia nazwa *Pityrosporum*) leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie.

Podczas stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.3).

Produktu nie należy stosować u dzieci o masie ciała poniżej 30 kg.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ketokonazol lub inny składnik produktu leczniczego albo na inną substancję przeciwgrzybiczą z grupy imidazolu.

Ostre lub przewlekłe schorzenia wątroby.

Nie należy stosować produktu leczniczego z astemizolem, bepridylem, halofantryną, dizopiramidem, cyzapridem, dofetylidem, lewacetylometadolem (lewometadyl), mizolastyną, pimozydem, chinidyną, sertindolem lub terfenadyną, gdyż jednoczesne stosowanie ketokonazolu z wymienionymi lekami powoduje wzrost ich stężenia w osoczu i może prowadzić do wydłużenia odcinka QT i zaburzeń rytmu serca (arytmii typu „torsades de pointes”).

Nie stosować z triazolamem i doustną postacią midazolamu oraz inhibitorami reduktazy HMG-CoA, takimi jak simwastatyna, lowastatyna (patrz punkt 4.5.).

Nie stosować z alkaloidami sporyszu, takimi jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina lub metyloergometryna (metyloergonowina).

Nie stosować z nizoldypiną, eplerenonem, irynotekanem lub ewerolimusem i sirolimusem (rapamycyna) oraz z innymi lekami wymienionymi w punkcie 4.5.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ketokonazolu wiąże się z ryzykiem uszkodzenia wątroby. Dlatego ketokonazol należy stosować wyłącznie w sytuacjach, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, po rozważeniu możliwości zastosowania alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.

Wpływ na czynność wątroby

Bardzo rzadko po zastosowaniu ketokonazolu obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym przypadki zakończone zgonem lub koniecznością przeszczepienia wątroby. Niektóre z tych zdarzeń wystąpiły u pacjentów nieobciążonych czynnikami ryzyka choroby wątroby. Obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby już w ciągu pierwszego miesiąca, a nawet pierwszego tygodnia podawania leku.

Ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby zwiększa się z czasem trwania terapii. Leczenie dłuższe niż 10 dni może być zlecone wyłącznie po starannej analizie skutków dotychczasowej terapii oraz dalszych potencjalnych korzyści i potencjalnego ryzyka.

Pacjenci długotrwale stosujący produkt powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby, takich jak: nadmierne zmęczenie, gorączka, ciemna barwa moczu, jasny stolec, żółtaczka, nudności, wymioty. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby są: wiek powyżej 50 lat (w przypadku kobiet), choroba wątroby w wywiadzie, stwierdzona nietolerancja na lek, długotrwała terapia oraz jednoczesne przyjmowanie środków zaburzających czynność wątroby.

Monitorowanie czynności wątroby

Przed leczeniem należy przeprowadzić testy sprawdzające czynność wątroby w celu wykluczenia ostrej lub przewlekłej niewydolności wątroby (patrz punkt 4.3). W czasie leczenia trwającego ponad 2 tygodnie należy przeprowadzać testy sprawdzające czynność wątroby: przed leczeniem, po 2 tygodniach i następnie raz w miesiącu. Należy przerwać leczenie w razie zwiększenia parametrów czynności wątroby powyżej trzykrotnej górnej granicy normy.

U pacjentów z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych lub objawami uszkodzenia wątroby po zastosowaniu innych leków w wywiadzie, leczenie produktem Ketoconazole HASCO można podjąć tylko w wyjątkowych wypadkach, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko uszkodzenia wątroby. W takich sytuacjach należy z większą częstotliwością monitorować parametry czynności wątroby.

Obniżone wydzielanie soku żołądkowego

Nie należy podawać leków neutralizujących kwas żołądkowy (np. wodorotlenek glinu) na 2 godziny przed i przez 2 godziny po przyjęciu ketokonazolu, gdyż zmniejszona kwasność soku żołądkowego powoduje zaburzenia wchłaniania ketokonazolu. Niedobór kwasu solnego w soku żołądkowym (bezkwasność, np. u pacjentów z AIDS) lub jednoczesne przyjmowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagonistów receptora H₂, inhibitorów pompy protonowej) może zmniejszać wchłanianie ketokonazolu. Należy wówczas podawać produkt z napojami zwiększającymi kwasność treści pokarmowej w żołądku, np. z napojami typu „Cola”.

Monitorowanie czynności nadnerczy

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach przyjmujących dziennie 400 mg lub więcej ketokonazolu obserwowano zmniejszenie stężenia kortyzolu w odpowiedzi na stymulację ACTH. Z tego względu należy kontrolować czynność nadnerczy u pacjentów z chorobą Addisona, z niewydolnością lub zmniejszoną wydolnością nadnerczy i u pacjentów narażonych na okresowe, długotrwale stresi (np. poważne zabiegi chirurgiczne, intensywne terapia) oraz u osób, u których podczas długotrwałego stosowania ketokonazolu wystąpiły objawy wskazujące na niewydolność nadnerczy.

W przypadku chorób niezagrażających życiu pacjenta, a wymagających długotrwałego leczenia, przed zastosowaniem ketokonazolu należy ocenić korzyści i ryzyko jego zastosowania.

Produkt Ketoconazole HASCO wchodzi w poważne klinicznie interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

W badaniach interakcji lekowych, podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu i domperidonu obserwowano niewielkie wydłużenie odcinka QT (średnio poniżej 10 ms). Z tego względu, nawet jeśli znaczenie tych badań nie jest w pełni wyjaśnione, należy rozważyć inne możliwości leczenia w przypadku konieczności zastosowania ketokonazolu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przed rozpoczęciem leczenia ketokonazolem, należy skontrolować stężenie glukozy we krwi.

Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie ketokonazolu z lekami zmniejszającymi kwasność soku żołądkowego, takimi jak leki przeciwmuskarynowe, związki zubożniające kwas żołądkowy, leki blokujące receptory histaminowe H₂ i inhibitory pompy protonowej, może zmniejszać wchłanianie ketokonazolu.

Leki wpływające na metabolizm ketokonazolu

Ketokonazol metabolizowany jest głównie z udziałem cytochromu CYP3A4. Leki powodujące indukcję enzymów, takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, izoniazyd, newirapina i fenytoina znacznie zmniejszają dostępność biologiczną ketokonazolu. Ritonawir zwiększa biodostępność ketokonazolu. Dlatego w razie jednoczesnego stosowania ritonawiru i ketokonazolu należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu.

Wpływ ketokonazolu na metabolizm innych leków

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.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ketokonazolu i domperidonu ze względu na wzrost stężenia domperidonu w osoczu i wydłużenie odcinka QT.

Leki przeciwwskazane podczas stosowania ketokonazolu (patrz punkt 4.3)

- astemizol, bepridyl, halofantryna, dizopiramid, cyzaprid, dofetylid, lewacetylometadol (lewometadyl), mizolastyna, pimozyd, chinidyna, sertindol lub terfenadyna - jednoczesne stosowanie ketokonazolu z tymi lekami powoduje wzrost ich stężenia w osoczu, co może prowadzić do wydłużenia odcinka QT i zaburzeń rytmu serca (arytmii typu „torsades de pointes”),
- midazolam w postaci doustnej i triazolam - jednoczesne stosowanie ketokonazolu z midazolamem w postaci doustnej i triazolamem powoduje znaczne nasilenie i przedłużenie działania farmakologicznego tych leków,
- inhibitory HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4 (simwastatyna, lowastatyna),

- alkaloidy sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergometryna (ergonowina), ergotamina lub metyloergometryna (metyloergonowina),
- nizoldypina,
- eplerenon,
- irynotekan,
- ewerolimus i sirolimus (rapamycyna).

Podając ketokonazol z następującymi lekami należy monitorować ich stężenie w osoczu, a w razie konieczności zmniejszyć ich dawkowanie:

- doustne leki przeciwzakrzepowe
- inhibitory proteazy wirusa HIV (indinawir, sankwinawir)
- leki przeciwnowotworowe (np. alkaloidy *Vinca*, busulfan, docetaksel, erlotinib i imatinib)
- leki będące antagonistami kanału wapniowego metabolizowane przez CYP3A4, takie jak pochodne dihydropirydyny oraz prawdopodobnie werapamil
- niektóre substancje działające immunosupresyjnie (cyklosporyna, takrolimus)
- niektóre inhibitory HMG-CoA metabolizowane przez CYP3A4, takie jak atorwastatyna
- niektóre glikokortykoidy jak budezonid, flutokazon, deksametazon i metyloprednizolon
- digoksyna
- inne: cilostazol, buspiron, alfentanyl, fentanyl, sildenafil, solifenacin, alprazolam, brotizolam, midazolam w postaci dożylniej, kwetapina, replaglinid, tolterodina, trimetreksat, ebastyna, eletryptan i reboksetyna.

Wyjątkowo 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 lub laktacja

Dane na temat stosowania ketokonazolu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi jest nieznane. Nie należy jednak produktu Ketoconazole HASCO, tabletki, podawać kobietom ciężarnym, chyba że potencjalne korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko dla płodu. Ketokonazol przenika do mleka kobiecego i z tego względu kobiety leczone ketokonazolem nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak jest danych na temat wpływu ketokonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Badania kliniczne

W międzynarodowych, wieloośrodkowych, otwartych, kontrolowanych badaniach u pacjentów z różnymi grzybicami powierzchniowymi i narządowymi, działania niepożądane podczas stosowania ketokonazolu obserwowano u 149 (11%) osób spośród 1361 badanych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń czynności żołądka i jelit np. nudności i wymioty. Działania niepożądane obserwowane z częstością $\geq 5\%$ wymieniono w Tabeli 1.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$, obserwowane w badaniach stosowania ketokonazolu u 1361 pacjentów z różnymi grzybicami powierzchniowymi i narządowymi.

Klasyfikacja schorzenia rodzaj działania niepożądanego	Grzybice powierzchniowe (%) (N=1,026)	Grzybice narządowe (%) (N=335)	Ogółem (%) (N=1361)
	Zaburzenia układu nerwowego		
Bóle głowy	0,7	0,9	0,7
Zawroty głowy	0,5	1,2	0,7
Senność	0,5	1,2	0,7
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności/wymioty	1,8	6,9	3,0
Bóle brzucha	1,2	1,2	1,2
Biegunka	0,7	0,6	0,7
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych			
Świąd	0,8	3,3	1,4
Wysypka	0,6	0,6	0,6

Badania postmarketingowe

Działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania ketokonazolu na świecie po dopuszczeniu do obrotu przedstawiono w Tabeli 2. Działania te uporządkowano wg następującej częstości występowania:

Bardzo częste $> 1/10$

Częste $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Niezbyt częste $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rzadkie $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$

Bardzo rzadkie $< 1/10000$ włączając pojedyncze przypadki.

Częstość działań niepożądanych przedstawiona poniżej pochodzi z raportowania zdarzeń przypadkowych i może nie odzwierciedlać bardziej dokładnych obserwacji prowadzonych podczas badań klinicznych i epidemiologicznych.

Tabela 2. Działania niepożądane udokumentowane w badaniach postmarketingowych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym szok anafilaktyczny (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy) reakcje rzekomoanafilaktyczne i anafilaktyczne oraz obrzęk angioneurotyczny (twarzy, krtani, głośni)
Zaburzenia układu endokrynologicznego	
Bardzo rzadko	Niewydolność nadnerczy

Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Odwracalny wewnątrzczaszkowy wzrost ciśnienia (np. tarcza zastoinowa, wypukłe ciemiączko u niemowląt), zawroty głowy, bóle głowy, parestezje (samoistnie występujące wrażenia czuciowe - mrowienie, drętwienie)
Zaburzenia narządu wzroku	
Bardzo rzadko	Światłowstręt
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Wymioty, bóle brzucha, biegunka, niestrawność, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Poważne uszkodzenie wątroby z żółtaczką, zapalenie wątroby, nekroza hepatocytów potwierdzona biopsją, marskość wątroby, niewydolność wątroby prowadząca do transplantacji, a nawet zgonu (patrz punkt 4.4), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych	
Bardzo rzadko	Pokrzywka, świąd, wysypka, łysienie
Zaburzenia układu rozrodczego	
Bardzo rzadko	Zaburzenia erekcji, ginekomastia (powiększenie gruczołów piersiowych u mężczyzn), zaburzenia miesiączkowania; Po zastosowaniu dawek większych niż terapeutyczne (powyżej 200 lub 400 mg na dobę) azoospermia (brak plemników w nasieniu)

4.9. Przedawkowanie

Objawami przedawkowania są: ból głowy, nadmierne zmęczenie, szum w uszach. Nie jest znane antidotum dla ketokonazolu w przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W ciągu pierwszej godziny od przedawkowania należy wykonać płukanie żołądka, można także rozważyć podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne imidazolu.
kod ATC: J02AB02

Produkt Ketoconazole HASCO, tabletki, jest syntetycznym lekiem przeciwgrzybiczym, pochodną imidazolu. Ma szerokie spektrum działania, obejmujące dermatofity (*Microsporum spp.*, *Epidermatophyton spp.*, *Trichophyton spp.*), drożdżaki (*Candida spp.*, *Malassezia*, *Torulopsis*, *Cryptococcus neoformans*), grzyby dimorficzne (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*) oraz inne grzyby np. *Sporotrichum schenckii*, *Phialophora spp.*, *Blastomyces dermatidis*. Mniej wrażliwe są: *Aspergillus spp.*, niektóre *Dematiaceae*, *Mucor spp.* i inne glonowce z wyjątkiem *Entomophthorales*. Mechanizm działania ketokonazolu polega na hamowaniu syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Cząsteczka ketokonazolu przyłącza się do lanosterolo-

14-alfademetylasy - cytochromu P450 grzyba, enzymu niezbędnego do syntezy ergosterolu z 14-alfametylosterolu (lanosterolu). Powoduje to zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej, zanik jej funkcji ochronnych i w efekcie obumieranie komórek grzyba. Wyniki badań klinicznych oraz badań nad interakcjami z innymi lekami sugerują, że doustne dawki ketokonazolu 200 mg dwa razy na dobę przez 3-7 dni mogą powodować niewielkie wydłużenie odcinka QT (średnio około 6-12 ms w czasie maksymalnego stężenia ketokonazolu w osoczu czyli po około 1 do 4 godzin po podaniu). Dane te nie mają jednak dużego znaczenia klinicznego. Ketokonazol w dawce 200 mg raz na dobę powodował przejściowy spadek stężenia testosteronu w osoczu. Poziom testosteronu wyrównywał się po 24 godzinach od zaprzestania stosowania ketokonazolu. Podczas długotrwałej terapii dawką ketokonazolu 200 mg/dobę poziom testosteronu nie odbiegał znacząco od normy. W badaniach na ochotnikach przyjmujących ketokonazol w dawce dobowej 400 mg i więcej obserwowano zmniejszenie stężenia kortyzolu w odpowiedzi na stymulację ACTH (patrz punkt 4.4).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ketokonazol jest wchłaniany w części żołądkowo-jelitowej w ilości ok. 75% podanej dawki. Wchłanianie ketokonazolu jest zmienne i wzrasta ze spadkiem pH żołądka.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie ketokonazolu w osoczu po jego doustnym podaniu z posiłkiem w dawce 200 mg występuje po upływie około 2 godzin i wynosi około 3,5 µg/ml. Ketokonazol w 91-99% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Jest szeroko rozprowadzany do wielu tkanek, jednak do płynu mózgowo-rdzeniowego przenika w śladowych ilościach.

Metabolizm

Ketokonazol jest metabolizowany w wątrobie do kilku nieaktywnych metabolitów. Główne przemiany polegają na utlenieniu i degradacji pierścieni imidazolowego i piperazynowego, tlenowej O-dealkilacji i aromatycznej hydroksylacji.

Eliminacja

Eliminacja z osocza jest dwufazowa, a okres półtrwania w organizmie wynosi 2 do 12 godzin. Ketokonazol wydalany jest głównie z żółcią do jelit, gdzie usuwany jest z kałem. Z moczem wydalane jest około 13%, z czego 2% do 4 % to postać niezmienniona, a reszta - nieaktywne metabolity.

U osób z niewydolnością wątroby lub nerek parametry farmakokinetyczne ketokonazolu nie różnią się zbyt od danych farmakokinetycznych uzyskiwanych u osób zdrowych (patrz punkt 4.3 oraz punkt 4.4).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach u szczurów, po podawaniu ketokonazolu przez okres 18 miesięcy obserwowano niewielkie zmiany patologiczne w nerkach, nadnerczach i jajnikach. Dodatkowo u samic obserwowano zwiększoną łamliwość kości. Największa dawka, która nie powodowała działań niepożądanych (ang. No Observed Adverse Effect Level; NOAEL) w obu badaniach wynosiła 10 mg/kg mc./dobę.

W badaniach wpływu ketokonazolu na reprodukcję u szczurów, podawanego w wysokich dawkach (w dawce 80 mg/kg mc./dobę) wykazano jego teratogenne działanie, które

przejawiało 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 mc. podczas I trymestru ciąży. Po zastosowaniu dawki 40 mg/kg mc./dobę ketokonazol nie wykazywał działania teratogennego i szkodliwego na płodność.

U myszy nie obserwowano działania teratogennego ketokonazolu nawet w dawce 160 mg/kg mc.

W badaniach nieklinicznych ketokonazol nie wykazywał działania kancerogennego i genotoksycznego.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że ketokonazol hamuje wewnętrzny korygujący prąd potasowy, co może prowadzić do wydłużenia odcinka QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, Powidon 30, karboksymetyloskrobia sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1 lub 2 blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, zawierające po 10 tabletek umieszczone w pudełku tekturowym.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego 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 242E

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10454

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

20.04.2004r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -11- 0 5