

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NIZORAL 200 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 200 mg ketokonazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz 19 mg

Yardımcı maddelerin listesi için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, yuvarlak, düz, eğimli kenarlı, çentikli ve bir yüzünde "JANSSEN" diğer yüzünde "K/200" baskısı olan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ciddi hepatik toksisite riski nedeniyle, NIZORAL 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 itraconazole cevap vermeyen ya da bunları tolere edemeyen hastalardaki dermatomikoz, onikomikoz, kandida perioniksisi, pitriyiasis versikolor, pitriyiasis kapitis, Malassezia follikulitis, kronik mukokutanöz kandidoz gibi enfeksiyonların tedavisinde, sindirim sisteminin maya enfeksiyonlarında, lokal tedaviye cevap vermeyen kronik nüks eden vajinal kandidozda, sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılır.

Ketokonazolün 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

NIZORAL 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: NIZORAL Tablet'in vücut ağırlığı 15 kg altı çocuklarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle, çok küçük çocuklarda NIZORAL Tablet kullanımı önerilmemektedir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

NIZORAL 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, pimoziid, kinidin, sertindol ya da terfenadinin NIZORAL 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, NIZORAL 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 (bakınız 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.

NIZORAL 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:

NIZORAL 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 NIZORAL 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.

Pediyatrik kullanım:

NIZORAL Tablet'in vücut ağırlığı 15 kg altı çocuklarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle, küçük çocuklarda NIZORAL Tablet kullanımı önerilmemektedir.

Azalmış gastrik asidite:

Absorpsiyon, gastrik asidite azaldığında bozulur. Beraberinde asit nötralize edici ilaçlar kullanan hastalarda (örneğin alüminyum hidroksit), bu ilaçlar NIZORAL 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 NIZORAL Tablet'in asit artırıcı içecekler ile alınması önerilir.

Potansiyel ilaç etkileşimi:

NIZORAL, klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri potansiyeline sahiptir. (Bakınız Bölüm 4.5).

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

NIZORAL Tablet'in içeriğinde bulunan laktoz nedeniyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon 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 ketokonazol biyoyararlanımını anlamlı derecede azaltır. Ketokonazol ve güçlü enzim indükleyici ilaçların birlikte kullanılması önerilmez.

Ritonavir ketokonazol biyoyararlanımını artırır. 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:

NIZORAL 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 NIZORAL 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.

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, būsülfan, 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)

NIZORAL Tablet'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerine yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkn. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi: NIZORAL Tablet'in gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. NIZORAL 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 fertilitate üzerine etkiden yoksundur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri:

NIZORAL Tablet'in güvenliliği, 92 klinik araştırma kapsamında fungal enfeksiyon tedavisi için ya da sağlıklı gönüllülere NIZORAL Tablet verilerek, 4735 olgu üzerinde değerlendirilmiştir.

NIZORAL Tablet verilen olguların $\geq 1\%$ 'inde bildirilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. 92 klinik araştırma kapsamında NIZORAL 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 NIZORAL Tablet verilen olguların $<$ %1'inde ortaya çıkan ek advers ilaç reaksiyonları Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2. 92 klinik araştırma kapsamında NIZORAL 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 mediastinal 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
Pruritus
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:

NIZORAL Tablet'e 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: $\geq 1/100$ ve $< 1/10$

Yaygın olmayan: $\geq 1/1,000$ ve $< 1/100$

Seyrek: $\geq 1/10,000$ 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. NIZORAL 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 (papilaödem, bebeklerde fontanellede 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	Eretil 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:

NIZORAL'in tablet formunda ya da oral suspansiyon 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: J02A B02

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 kontrollerle 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 NIZORAL Tablet'in yemekle birlikte alınmasından sonra 1-2 saat içinde yaklaşık 3.5 µg/mL olan ortalama doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılır.

Dağılım:

İn 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 fertilitisini bozmuş ve yavrularda embriyotoksik ve teratojenik (oligodaktili ve sindaktili) etkiye neden olmuştur. Ketokonazol, sıçanlarda ve tavşanlarda 40 mg/kg dozda embriyotoksisite, teratojenite ve fertilitte 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
Laktoz
Polividon
Mikrokristalize selüloz

Koloid anhidrid silika
Magnezyum stearat.

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

NIZORAL Tablet, her bir tablette 200 mg ketokonazol içeren 10 tabletlik blister ambalajlarda bulunmaktadır.

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" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.
Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13
34810 Kavacık – Beykoz / İSTANBUL
Tel: 0216 538 20 00
Faks: 0216 538 23 69
e-mail: info@jntr.jnj.com

8. RUHSAT NUMARASI

190 / 55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.03.1999
Ruhsat yenileme tarihi:08.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ