



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 21-1-2010
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 3697

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **KETOCONAZOLE**

Έχοντας υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-353/9-10-2009.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **KETOCONAZOLE** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:**
Κάθε δισκίο περιέχει 200mg κετοконаζόλη.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:**
Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Εξαιτίας του κινδύνου για σοβαρή ηπατοτοξικότητα, τα δισκία κετοконаζόλης πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν τα πιθανά οφέλη θεωρείται ότι υπερέρχονται των πιθανών κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψη τη διαθεσιμότητα άλλων αποτελεσματικών αντιμυκητιασικών θεραπειών.

Οι ενδείξεις είναι:

Λοιμώξεις του δέρματος, του τριχωτού της κεφαλής και των βλεννογόνων που προκαλούνται από δερματόφυτα και/ή ζυμομύκητες, οι οποίες δεν μπορούν να θεραπευτούν τοπικά λόγω της περιοχής ή της έκτασης της βλάβης ή εν τω βάθει λοίμωξης του δέρματος.

Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

- Δερματοφύτωση
- Πιτυροσπορική θυλακίτιδα
- Δερματική καντιντίαση όταν το παθογόνο είναι ανθεκτικό ή η λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται σε άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα
- Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα και του οισοφάγου όταν το παθογόνο είναι ανθεκτικό ή η λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται σε άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα
- Χρόνια, υποτροπιάζουσα κολπική καντιντίαση όταν το παθογόνο είναι ανθεκτικό ή η λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται σε άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα

Συστηματικές μυκητιάσεις

- Παρακοκκιδιοειδομυκητίαση
- Ιστοπλάσμωση
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση
- Βλαστομυκητίαση

Η κετοконаζόλη δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και για τον λόγο αυτό δεν χορηγείται σε μυκητιασική μηνιγγίτιδα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να χορηγούνται κατά την διάρκεια των γευμάτων για να επιτυγχάνεται μέγιστη απορρόφηση.

- Λοιμώξεις του δέρματος, του τριχωτού της κεφαλής και του βλεννογόνου που προκαλούνται από δερματόφυτα και/ή ζυμομύκητες, και συστηματικές λοιμώξεις, οι οποίες δεν μπορούν να θεραπευτούν τοπικά λόγω της περιοχής ή της έκτασης της βλάβης ή εν τω βάθει λοίμωξης του δέρματος:

Ενήλικες

Ένα δισκίο (200mg) ημερησίως με το γεύμα. Όταν δεν επιτυγχάνεται επαρκής ανταπόκριση με την δόση αυτή, μπορεί να διπλασιασθεί σε δύο δισκία εφάπαξ (400mg) ημερησίως.

- Ενήλικες με κολπική καντιντίαση: Δύο δισκία εφάπαξ (400mg) ημερησίως με το γεύμα για 5 ημέρες .

Παιδιά

Παιδιά που ζυγίζουν από 15 μέχρι 30 kg: μισό δισκίο (100mg) ημερησίως με το γεύμα.

Παιδιά που ζυγίζουν πάνω από 30 kg: ίδιο σχήμα με τους ενήλικες

Η συνηθισμένη διάρκεια θεραπείας είναι:

- Κολπική καντιντίαση: 5 συνεχείς ημέρες
- Δερματική μυκητίαση προκαλούμενη από δερματόφυτα: περίπου 4 εβδομάδες
- Στοματική και δερματική μυκητίαση προκαλούμενη από Candida: 2-3 εβδομάδες
- Λοιμώξεις του τριχωτού της κεφαλής: 1-2 μήνες
- Παρακοκκιδιοειδομυκητίαση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση: η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 6 μήνες.

Για όλες τις ενδείξεις, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί χωρίς διακοπή έως ότου οι κλινικές παράμετροι ή οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείξουν ότι η μυκητίαση έχει υποχωρήσει. Μια ακατάλληλη περίοδος θεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην υποτροπή της ενεργούς λοίμωξης. Παρόλα αυτά, η θεραπεία πρέπει να σταματά αμέσως και πρέπει να διενεργείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας όταν παρουσιάζονται συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατίτιδα όπως ανορεξία, ναυτία, έμετος, κόπωση, ίκτερος, κοιλιακό άλγος ή σκουρόχρωμα ούρα.

Ειδικό Πληθυσμό Ασθενών: Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

4.3 Αντενδείξεις

Τα δισκία κετοκοναζόλης αντενδείκνυνται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην κετοκοναζόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Σε ασθενείς με οξύ ή χρόνιο ηπατικό νόσημα.
- Συγχορήγηση των δισκίων κετοκοναζόλης με ουσίες που ο μεταβολισμός τους εξαρτάται από το ένζυμο CYP3A4, όπως τερφεναδίνη, ασεμιζόλη, βεπριδίνη, μιζολαστίνη, σιζαπρίδη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, αλοφάντρινη, levacetylmethadol (levomethadyl), κινιδίνη, σερινδόλη ή πιμοζίδη, αντενδείκνυται, διότι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων αυτών μπορεί να οδηγήσουν σε επιμήκυνση του διαστήματος QT και σπάνια σε torsade de pointes.
- Συγχορήγηση με δομπεριδόνη αντενδείκνυται διότι ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε επιμήκυνση του διαστήματος QT.
- Συγχορήγηση με τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη.
- Συγχορήγηση με μεταβολιζόμενους από το ένζυμο CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, όπως σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη.
- Συγχορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας όπως η διϋδροεργοταμίνη, η εργομητρίνη (εργονοβίνη), η εργοταμίνη και η μεθυλεργομητρίνη (μεθυλεργονοβίνη).
- Συγχορήγηση με νισολδιπίνη
- Συγχορήγηση με eplerenone

Βλέπε επίσης 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση

Εξαιτίας του κινδύνου για σοβαρή ηπατοτοξικότητα, τα δισκία κετοκοναζόλης πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν τα πιθανά οφέλη θεωρείται ότι υπερέρχονται των πιθανών κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψη τη διαθεσιμότητα άλλων αποτελεσματικών αντιμυκητιασικών θεραπειών.

Εκτιμήστε την ηπατική λειτουργία πριν από τη θεραπεία για να αποκλειστεί οξεία ή χρόνια ηπατική νόσος και παρακολουθείστε την κατά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όταν εμφανιστούν τα πρώτα σημεία ή συμπτώματα πιθανής ηπατοτοξικότητας.

Ηπατοτοξικότητα

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη ή που απαιτήθηκε μεταμόσχευση ήπατος, έχουν εμφανισθεί με τη χρήση της από του στόματος χορηγούμενης κετοκοναζόλης (βλ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Ορισμένοι ασθενείς δεν είχαν εμφανείς παράγοντες κινδύνου για ηπατικό νόσημα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που εμφανίστηκαν μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων και κατά την πρώτη εβδομάδα.

Η αθροιστική δόση της θεραπείας είναι παράγοντας κινδύνου για σοβαρή ηπατοτοξικότητα.

Παρακολουθήστε την ηπατική λειτουργία σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δισκία κετοκοναζόλης. (βλέπε Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν αμέσως στο γιατρό σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατίτιδα όπως, ανορεξία, ναυτία, έμετος, κόπωση, ίκτερος, κοιλιακό άλγος ή σκουρόχρωμα ούρα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να διενεργηθεί έλεγχος ηπατικής λειτουργίας.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Παρακολουθείστε την ηπατική λειτουργία σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δισκία κετοκοναζόλης. Παρακολουθείστε την ηπατική λειτουργία πριν από τη θεραπεία για να αποκλειστεί οξεία ή χρόνια ηπατική νόσος (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις), σε τακτά και κανονικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όταν εμφανιστούν τα πρώτα σημεία ή συμπτώματα πιθανής ηπατοτοξικότητας. Όταν οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας δείξουν ηπατική βλάβη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ή σε αυτούς που είχαν παρουσιάσει ηπατοτοξικότητα με άλλα φάρμακα, η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκτός και εάν το αναμενόμενο όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

Παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων

Σε εθελοντές που λάμβαναν ημερήσιες δόσεις των 400mg και υψηλότερες, η κετοκοναζόλη έδειξε να ελαττώνει την ανταπόκριση των επινεφριδίων στην έκκριση κορτιζόλης κατά την διέγερση με ACTH. Συνεπώς η λειτουργία των επινεφριδίων πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς με μειωμένη ή οριακή επινεφριδιακή λειτουργία, σε ασθενείς που βρίσκονται κάτω από μακράς διάρκειας περιόδους καταπόνησης (σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, μονάδα εντατικής θεραπείας, κ.λ.π.) και σε ασθενείς σε παρατεταμένη θεραπεία που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Παιδιατρική χρήση

Υπάρχει πολύ περιορισμένη τεκμηριωμένη χρήση των δισκίων κετοκοναζόλης σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 15kg . Συνεπώς, δεν συνιστάται να χορηγούνται τα δισκία κετοκοναζόλης σε μικρά παιδιά.

Ελαττωμένη γαστρική οξύτητα

Η απορρόφηση επηρεάζεται όταν η γαστρική οξύτητα είναι ελαττωμένη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης και φάρμακα που εξουδετερώνουν την οξύτητα (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου) αυτά πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά την λήψη της κετοκοναζόλης. Σε ασθενείς με αχλωρυδρία, όπως ορισμένοι ασθενείς με AIDS και ασθενείς που παίρνουν φάρμακα που καταστέλλουν την οξύτητα των εκκρίσεων (π.χ. Η₂-ανταγωνιστές, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) συνιστάται να λαμβάνουν την κετοκοναζόλη με κάποιο ποτό τύπου κόλα.

Δυναμικό αλληλεπίδρασης με φάρμακα

Η κετοκοναζόλη έχει ένα δυναμικό για κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

1. Φάρμακα που επηρεάζουν την απορρόφηση της κετοκοναζόλης

Φάρμακα που ελαττώνουν τη γαστρική οξύτητα διαταράσσουν την απορρόφηση της κετοκοναζόλης (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση).

2. Φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό της κετοκοναζόλης:

Η κετοκοναζόλη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα CYP3A4.

Φάρμακα που επάγουν ένζυμα όπως η ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, ισονιαζίδη, νεβιραπίνη και η φαινοτοΐνη ελαττώνουν σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της κετοκοναζόλης. Ο συνδυασμός της κετοκοναζόλης με ισχυρούς ενζυμικούς επαγωγείς δε συνιστάται.

Η ριτοναβίρη αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κετοκοναζόλης. Για το λόγο αυτό, όταν χορηγείται ταυτόχρονα πρέπει να ληφθεί υπόψη ελάττωση της δόσης της κετοκοναζόλης.

3. Επίδραση της κετοκοναζόλης στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων:

Η κετοκοναζόλη μπορεί να παρεμποδίσει το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω ορισμένων ηπατικών ενζύμων P450, ειδικότερα της οικογένειας CYP 3A. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ή/και παράταση των δράσεων τους, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παραδείγματα :

Φάρμακα που αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με δισκία κετοκοναζόλης (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις):

- Συγχορήγηση των δισκίων κετοκοναζόλης με ουσίες που ο μεταβολισμός τους εξαρτάται από το ένζυμο CYP3A4, όπως τερφεναδίνη, ασεμιζόλη, βεπριδίαλη, μιζολαστίνη, σιζαπρίδη, δισοπυραμίδα, δοφετιλίδη, αλοφαντρίνη, levacetylmethadol (levomethadyl), κινιδίνη, σερτινδόλη ή πιμοζίδη, αντενδείκνυται, διότι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων αυτών μπορεί να οδηγήσουν σε επιμήκυνση του διαστήματος QT και σπάνια σε torsade de pointes.
- Συγχορήγηση με δομπεριδόνη αντενδείκνυται διότι ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε επιμήκυνση του διαστήματος QT.
- Συγχορήγηση με τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη.
- Συγχορήγηση με μεταβολιζόμενους από το ένζυμο CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, όπως σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη.
- Συγχορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας όπως η διϋδροεργοταμίνη, η εργομητρίνη (εργονοβίνη), η εργοταμίνη και η μεθυλεργομητρίνη (μεθυλεργονοβίνη).
- Συγχορήγηση με νισολδιπίνη
- Συγχορήγηση με eplerenone

Όταν συγχορηγούνται με από του στόματος χορηγούμενη κετοκοναζόλη τα ακόλουθα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα και οι δράσεις ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται. Η δοσολογία τους, αν συγχορηγούνται με κετοκοναζόλη, θα πρέπει να μειώνεται αν είναι απαραίτητο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφούνται συγχορηγούμενα φάρμακα.

Παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- Από του στόματος αντιπηκτικά
- Αναστολείς της HIV πρωτεάσης όπως ινδιναβίρη, σακουιναβίρη
- Ορισμένα αντινεοπλασματικά φάρμακα όπως αλκαλοειδή της Vinca, βουσουλφάνη και δοσεταξέλη
- Μεταβολιζόμενοι από το CYP3A4 αναστολείς των διαύλων ασβεστίου όπως οι διυδροπυριδίνες και πιθανώς η βεραπαμίλη
- Ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα: κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη (επίσης γνωστή ως σιρόλιμους)
- Ορισμένοι μεταβολιζόμενοι από το ένζυμο CYP3A4 αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, όπως ατορβαστατίνη
- Ορισμένα γλυκοκορτικοστεροειδή όπως η βουδενοσίδη, η δεξαμεθαζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη
- Διοξίνη (μέσω αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης)
- Άλλα: καρβαμαζεπίνη, βουσπιρόνη, σιλοσταζόλη, ελετριπτάνη, αλφαιτανύλη, σιλδεναφίλη, αλπραζολάμη, βροτιζολάμη, φαιντανύλη, ενδοφλέβια μιδαζολάμη, ριφαμπουτίνη, μεθυλπρεδνιζολόνη και τριμετρεξάτη, εμπαστίνη, ρεβοξετίνη, ρεπαγλινίδη, τολτεροδίνη.

Εξαιρετικές περιπτώσεις αντίδρασης δισουλφιδράμης στο οινόπνευμα, έχουν αναφερθεί, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ερύθημα, εξάνθημα, περιφερικό οίδημα, ναυτία και κεφαλαλγία. Όλα τα συμπτώματα υποχωρούν τελείως μέσα σε λίγες ώρες.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση: Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση των δισκίων κετοκοναζόλης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε 5.3 Προκλινικά στοιχεία). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Για το λόγο αυτό τα δισκία κετοκοναζόλης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερέχει του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Χρήση κατά την γαλουχία: Επειδή η κετοκοναζόλη εκκρίνεται στο γάλα, οι μητέρες που βρίσκονται σε θεραπεία, δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες

Σε μια πολυεθνική, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη σε ασθενείς με ποικίλες επιπολής και εν τω βάθει μυκητιάσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κετοκοναζόλης εκτιμήθηκαν σε 1361 ασθενείς εκ των οποίων 149 (11%) ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνοψίζονται ανεξαρτήτως της αιτιολογικής συσχέτισης τους από τον ερευνητή. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικής προέλευσης, δηλ. ναυτία και έμετος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 0,5\%$ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Κεφαλαλγία	<u>0,7</u>	<u>0,9</u>
Ζάλη	<u>0,5</u>	<u>1,2</u>
Υπνηλία	<u>0,5</u>	<u>1,2</u>
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		
Ναυτία/Έμετος	<u>1,8</u>	<u>6,9</u>
Κοιλιακό άλγος	<u>1,2</u>	
Διάρροια	<u>0,7</u>	<u>0,6</u>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Κνησμός		
Ε άνθρ α		

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές κατά την εμπειρία μετά από την παγκόσμια κυκλοφορία των δισκίων κετοκοναζόλης, οι οποίες πληρούσαν τα ελάχιστα κριτήρια αναφοράς

περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη διαβάθμιση:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$

Συχνές $\geq 1/100$ και $< 1/10$

Όχι συχνές $\geq 1/1000$ και $< 1/100$

Σπάνιες $\geq 1/10.000$ και $< 1/1000$

Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$, συμπεριλαμβανομένων και των μεμονωμένων αναφορών.

Οι παρακάτω συχνότητες αντανακλούν τις αναλογίες αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυθόρμητες αναφορές και δεν αποτελούν πιο ακριβείς εκτιμήσεις της συχνότητας εμφάνισης, οι οποίες θα μπορούσαν πιθανά να ληφθούν από κλινικές ή επιδημιολογικές μελέτες.

Πίνακας 2. Αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου μετά από την κυκλοφορία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες αλλεργικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων της αναφυλακτικής καταπληξίας, των αναφυλακτοειδών και αναφυλακτικών αντιδράσεων και του αγγειονευρωτικού οιδήματος

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Πολύ σπάνιες ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες αναστρέψιμα αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (π.χ. οίδημα της οπτικής θηλής, προβολή πηγών εμβρυϊκού κρανίου σε νήπια), ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες φωτοφοβία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ σπάνιες έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες σοβαρή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων του ίκτερου, της ηπατίτιδας, της επιβεβαιωμένης με βιοψία ηπατικής νέκρωσης, της κίρρωσης, ηπατική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων που κατέληξαν σε μεταμόσχευση ή θάνατο. (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση), μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες Κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα, αλωπεκία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, με δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 200mg ή 400mg ημερησίως, αζωοσπερμία

4.9 Υπερδοσολογία:

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την κετοконаζόλη.

Σε περίπτωση τυχαίας ή σκόπιμης υπερδοσολογίας, η θεραπεία συνίσταται από υποστηρικτικά μέτρα. Μέσα στην πρώτη ώρα από την λήψη, μπορεί να γίνει γαστρική πλύση. Αν κριθεί απαραίτητο, μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.

ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ: 210 77 93 777, ΑΘΗΝΑ

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα ιμιδαζολίου

Κωδικός ATC: J02AB02

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κετοконаζόλη είναι ένα συνθετικό παράγωγο του ιμιδαζολοδιοξολανίου με μυκητοκτόνο ή μυκοστατική δράση έναντι δερματοφύτων, ζυμομυκήτων (*Candida*, *Pityrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), διμορφικούς μύκητες και ευμύκητες. Λιγότερο ευαίσθητοι είναι οι: *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*, ορισμένοι *Dematiaceae*, *Mucor spp.* και άλλοι φυκομύκητες εκτός από τους *Entomophthorales*.

Η κετοконаζόλη εμποδίζει τη σύνθεση της εργοστερόλης στους μύκητες και αλλάζει τη σύνθεση των άλλων λιπιδικών συστατικών στη μεμβράνη.

Δεδομένα από ορισμένες φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές μελέτες και μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων υποδηλώνουν ότι η από του στόματος δοσολογία με κετοконаζόλη 200mg δύο φορές την ημέρα για 3-7 ημέρες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια μικρή αύξηση στο διάστημα QT: μια μέση μέγιστη αύξηση των 6 με 12 msec παρατηρήθηκε στα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα κετοконаζόλης, περίπου 1-4 ώρες μετά τη χορήγηση της κετοконаζόλης. Αυτή, όμως, η μικρή επιμήκυνση του διαστήματος QT, δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Στη θεραπευτική δοσολογία των 200mg μία φορά την ημέρα, μπορεί να παρατηρηθεί παροδική ελάττωση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τεστοστερόνης. Οι συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης επιστρέφουν στις συγκεντρώσεις πριν από τη χορήγηση δόσης εντός 24 ωρών μετά τη χορήγηση της κετοконаζόλης. Κατά τη μακρόχρονη θεραπεία με αυτή τη δοσολογία, οι συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης δεν διαφέρουν συνήθως σημαντικά από την ομάδα ελέγχου.

Σε εθελοντές που ελάμβαναν ημερήσια δοσολογία 400mg και άνω, καταδείχτηκε ότι η κετοконаζόλη μείωνε την ανταπόκριση της κορτιζόλης κατά τη διέγερση ACTH (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η κετοконаζόλη είναι ένας ασθενής διβασικός παράγοντας που, κατά συνέπεια, απαιτεί οξύτητα για διαλυτοποίηση και απορρόφηση.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι περίπου 3,5μg/ml και επιτυγχάνονται μέσα σε 1-2 ώρες, μετά την από του στόματος χορήγηση μιας απλής δόσης 200mg, λαμβανομένης με γεύμα.

Κατανομή

Ιn vītro, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 99% και κυρίως με το κλάσμα της αλβουμίνης. Η κετοконаζόλη κατανέμεται εκτεταμένα στους ιστούς. Ωστόσο, μόνο μια αμελητέα ποσότητα φτάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Μεταβολισμός

Μετά την απ'ορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα, η κετοκοναζόλη μετατρέπεται σε ορισμένους αδρανείς μεταβολίτες. Οι κυρίως αναγνωρισμένοι τρόποι μεταβολισμού είναι οξειδωση και διάσπαση των ιμιδαζολικών και πιπεραζινικών δακτυλίων. Επιπρόσθετα, συμβαίνουν οξειδωτική Ο-διαλκυλίωση και αρωματική υδροξυλίωση. Η κετοκοναζόλη δεν έχει δείχθει ότι επάγει τον ίδιο της τον μεταβολισμό.

Απομάκρυνση

Η απομάκρυνση από το πλάσμα είναι διφασική με χρόνο ημίσειας ζωής 2 ώρες κατά τις πρώτες 10 ώρες και στη συνέχεια 8 ώρες.

Περίπου το 13% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, απ' όπου 2-4% είναι αμετάβλητο φάρμακο. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι διαμέσου της χολής στον εντερικό σωλήνα.

Συνθήκες στους ειδικούς πληθυσμούς

Σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια τα συνολικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της κετοκοναζόλης δεν διέφεραν σημαντικά όταν συγκρίνονταν με υγιείς εθελοντές. Βλέπε 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση).

5.3 Προκλινικά στοιχεία

Η κετοκοναζόλη έχει μελετηθεί σε ένα καθορισμένο σύνολο μη-κλινικών μελετών ασφαλείας.

Ηπατοτοξικές δράσεις παρατηρήθηκαν σε μια 12μηνιαία μελέτη επανειλημμένων δόσεων σε σκύλους. Μικρές παθολογικές αλλαγές στους νεφρούς, στα επινεφρίδια και στις ωθήκες παρατηρήθηκαν σε μια 18μηνιαία μελέτη επανειλημμένων δόσεων σε αρουραίους. Επιπρόσθετα, θηλυκοί αρουραίοι έδειξαν μια μικρή αύξηση στην ευθραυστότητα των οστών. Το Επίπεδο μη Παρατηρούμενων Ανεπιθύμητων Ένεργειών (No Observed Adverse Effect Level-NOAEL) και στις δύο μελέτες ήταν 10mg/kg/ημέρα.

Σε μελέτες αναπαραγωγής, σε πολύ υψηλές, μητρικές τοξικές δόσεις (80mg/kg/ημέρα και υψηλότερες) η κετοκοναζόλη έβλαψε τη γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων και προκάλεσε εμβρυοτοξικές και τερατογενετικές (ολιγοδακτυλία και συνδακτυλία) δράσεις στα νεογνά. Στα 40mg/kg στους αρουραίους και στα κουνέλια, η κετοκοναζόλη είναι απαλλαγμένη από εμβρυοτοξικότητα, τερατογένεση και επίδραση στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογενετικές δράσεις στα ποντίκια σε κανένα επίπεδο δόσης που μελετήθηκε, μέχρι ένα μέγιστο 160mg/kg.

Η κετοκοναζόλη δεν είναι καρκινογενετική ή γενετοξική.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κετοκοναζόλη αναστέλλει την ταχέως ενεργοποιούμενη συνιστώσα της καρδιακής αγωγής του καθυστερούμενου επανορθωτή του καλίου, επιμηκύνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και μπορεί να επιμηκύνει το διάστημα QT.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα:

6.2 Ασυμβατότητες:

Καμιά γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής:

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού : Βλέπε παράγραφο 4.2., 4.4 και 4.5

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΕ** τροποποιείται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία

1.2 Σύνθεση:

Δραστική ουσία: Ketoconazole

Έκδοχα:

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή:

Δισκία

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:

Κάθε δισκίο περιέχει 200mg κετοκοναζόλης.

1.5 Περιγραφή-Συσκευασία:

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Αντιμυκητιασικό από το στόμα.

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:

1.8 Παρασκευαστής:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Το «όνομα προϊόντος» είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία των μολύνσεων από μύκητες, όπως μύκητες του δέρματος και ζυμομύκητες (π.χ. Candida).

2.2 Ενδείξεις

Εξαιτίας του κινδύνου για σοβαρή ηπατοτοξικότητα, τα δισκία κετοκοναζόλης πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν τα πιθανά οφέλη θεωρείται ότι υπερέρχουν των πιθανών κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψη τη διαθεσιμότητα άλλων αποτελεσματικών αντιμυκητιασικών θεραπειών.

Οι ενδείξεις είναι:

Λοιμώξεις του δέρματος, του τριχωτού της κεφαλής και των βλεννογόνων που προκαλούνται από δερματόφυτα και/ή ζυμομύκητες, οι οποίες δεν μπορούν να θεραπευτούν τοπικά λόγω της περιοχής ή της έκτασης της βλάβης ή εν τω βάθει λοίμωξης του δέρματος.

Τέτοιες λοιμώξεις είναι:

- Δερματοφύτωση

- Πιτυροσπορική θυλακίτιδα
- Δερματική καντιντίαση όταν το παθογόνο είναι ανθεκτικό ή η λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται σε άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα
- Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα και του οισοφάγου όταν το παθογόνο είναι ανθεκτικό ή η λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται σε άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα
- Χρόνια, υποτροπιάζουσα κολπική καντιντίαση όταν το παθογόνο είναι ανθεκτικό ή η λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται σε άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα

Συστηματικές μυκητιάσεις

- Παρακοκκιδιοειδομυκητίαση
- Ιστοπλάσμωση
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση
- Βλαστομυκητίαση

Η κετοконаζόλη δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και για τον λόγο αυτό δεν χορηγείται σε μυκητιασική μηνιγγίτιδα.

2.3 Αντενδείξεις

Μην χρησιμοποιείτε «όνομα προϊόντος» στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Αν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με το συκώτι.
- Όταν γνωρίζετε ότι είστε υπερευαίσθητος στο φάρμακο.
- Επίσης, μη χρησιμοποιείται κανένα από τα παρακάτω φάρμακα αν λαμβάνετε «όνομα προϊόντος»:
 - Ορισμένα φάρμακα για αλλεργία, όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και μιζολαστίνη,
 - αλοφαντρίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας
 - levacetylmethadol (levomethadyl), ένα φάρμακο για το σοβαρό πόνο ή για την αντιμετώπιση του εθισμού
 - σιζαπρίδη, και δομπεριδόνη φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ορισμένα προβλήματα του πεπτικού συστήματος,
 - ορισμένα φάρμακα που ελαττώνουν τη χοληστερόλη, για παράδειγμα σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη,
 - ορισμένα υπνωτικά χάπια:μιδαζολάμη και τριαζολάμη
 - πιμοζίδη ή σερτινδόλη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ψυχωσικές διαταραχές
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη και δοφετιλίδη
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της στηθάγχης (συνθληπτικό θωρακικό άλγος) και την υψηλή αρτηριακή πίεση, όπως η βεπριδίλη, erlegronone και νισολδιπίνη
- φάρμακα που ονομάζονται αλκαλοειδή της ερυσισβώδους όλυρας, όπως η εργοταμίνη, η διϋδροεργοταμίνη, η εργομητρίνη (εργονοβίνη) και η μεθυλεργομητρίνη (μεθυλεργοβίνη) που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αιμορραγίας και τη διατήρηση της σύσπασης της μήτρας μετά από τον τοκετό.

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά την χρήση

2.4.1 Γενικά :

- Πρέπει να ενημερώνετε πάντα το γιατρό σας αν λαμβάνετε και άλλα φάρμακα επειδή η ταυτόχρονη λήψη μαζί με ορισμένα φάρμακα μπορεί να είναι επιβλαβής. Να διασφαλίσετε να αναφέρετε φάρμακα που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας και αυτά που επιλέξατε μόνοι σας , συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής και των φυτικών προϊόντων.
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν συμβαίνει να έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι σας. Δεν μπορείτε να πάρετε δισκία «όνομα προϊόντος» αν έχετε οξύ ή χρόνια ηπατικό νόσημα. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με δισκία «όνομα προϊόντος» μπορεί να εμφανισθούν ηπατικές διαταραχές, που ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές, ακόμα και σε σύντομο διάστημα θεραπείας. Σταματήστε τη λήψη «όνομα προϊόντος» και δείτε το γιατρό σας αμέσως, αν κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας: σκουρόχρωμα ούρα, ωχρά κόπρανα, υποκίτρινο δέρμα, αφύσικη κόπωση, ναυτία, έμετος, ανορεξία,κοιλιακό άλγος ή/και πυρετός. Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε «όνομα προϊόντος» ο γιατρός σας θα κάνει κάποιους εργαστηριακούς ελέγχους για να βεβαιωθεί ότι το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά. Αν

η θεραπεία με «όνομα προϊόντος» συνεχιστεί, ο γιατρός θα χρειαστεί να ελέγχει τακτικά αιματολογικές εξετάσεις ώστε να αποκλεισθούν ηπατικές διαταραχές και να είναι βέβαιος ότι μπορείτε να συνεχίσετε τη λήψη του φαρμάκου.

– Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε νόσο του Addison (διαταραγμένη λειτουργία των επινεφριδίων). Αν έχετε νόσο του Addison ή βρίσκεστε σε περίοδο έντονης πίεσης, όπως μια μεγάλη χειρουργική επέμβαση, η λειτουργία των επινεφριδίων σας πρέπει να παρακολουθείται.

2.4.2 Ηλικιωμένοι: Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ακολουθούνται οι οδηγίες χρήσης του «όνομα προϊόντος».(κεφ. 2.6)

2.4.3 Κύηση: Αν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε το γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει αν μπορείτε να πάρετε «όνομα προϊόντος».

2.4.4 Γαλουχία : Αν παίρνετε «όνομα προϊόντος», δεν πρέπει να θηλάζετε, επειδή μικρά ποσά του «όνομα προϊόντος» μπορεί να υπάρχουν στο γάλα.

2.4.5 Παιδιά : Υπάρχει πολύ περιορισμένη τεκμηριωμένη χρήση των δισκίων κετοκοναζόλης σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 15kg . Συνεπώς, δεν συνιστάται να χορηγούνται τα δισκία κετοκοναζόλης σε μικρά παιδιά.

2.4.6 Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων: Συνήθως δεν υπάρχει πρόβλημα, όταν πρόκειται να οδηγήσετε ή να χειριστείτε κάποιο μηχάνημα, αν δεν νιώθετε ζάλη και δεν έχετε πει οινόπνευμα.

2.4.7 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις για τα Περιεχόμενα Έκδοχα.

Δεν εφαρμόζεται.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

- Ορισμένα άτομα δεν νιώθουν καλά όταν πίνουν οινόπνευμα κατά την διάρκεια της θεραπείας με «όνομα προϊόντος». Για τον λόγο αυτό να μην πίνετε οινόπνευματώδη.
- Για να απορροφηθεί ικανοποιητικά από τον οργανισμό το «όνομα προϊόντος», πρέπει το στομάχι να εκκρίνει αρκετά όξινα υγρά. Για το λόγο αυτό, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να ελαττώσουν την οξύτητα των υγρών του στομάχου, δεν πρέπει να λαμβάνονται νωρίτερα από δύο ώρες μετά την λήψη του «όνομα προϊόντος». Για τον ίδιο λόγο, αν λαμβάνετε φάρμακα που καταργούν την παραγωγή του οξέος του στομάχου, πρέπει να πάρετε το «όνομα προϊόντος» με κάποιο ποτό τύπου κόλα.
- Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας για τα φάρμακα που χρησιμοποιείτε. Ειδικότερα, ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα και για άλλα πρέπει να γίνουν προσαρμογές. Παραδείγματα φαρμάκων που δεν πρέπει να λαμβάνονται ποτέ όταν χρησιμοποιείτε «όνομα προϊόντος»:
 - Ορισμένα φάρμακα για την αλλεργία όπως τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και μιζολαστίνη,
 - αλοφαντρίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας
 - levacetylmethadol (levomethadyl), ένα φάρμακο για το σοβαρό πόνο ή για την αντιμετώπιση του εθισμού
 - σιζαπρίδη και δομπεριδόνη, φάρμακα για ορισμένα προβλήματα του πεπτικού συστήματος,
 - ορισμένα φάρμακα που ελαττώνουν την χοληστερόλη, για παράδειγμα, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη,
 - ορισμένα υπνωτικά χάπια: μιδαζολάμη και τριαζολάμη,
 - πιμοζίδη ή σερτινδόλη, που χρησιμοποιούνται για ψυχωσικές διαταραχές
 - ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη και δοφετιλίδη.
 - ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της στηθάγχης (συνθληπτικό θωρακικό άλγος) και την υψηλή αρτηριακή πίεση, όπως η βεπριδίλη, eplerenone και νισολδιπίνη
 - φάρμακα που ονομάζονται αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, όπως η εργοταμίνη, η διϋδροεργοταμίνη, η εργομητρίνη (εργονοβίνη) και η μεθυλεργομητρίνη (μεθυλεργονοβίνη) που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αιμορραγίας και τη σύσπαση της μήτρας μετά από τον τοκετό.
- Συνδυασμός με ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί ν' απαιτήσει μια προσαρμογή της δόσης, είτε του «όνομα προϊόντος» είτε των άλλων φαρμάκων. Παραδείγματα αποτελούν:

- ορισμένα φάρμακα για την φυματίωση (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και ισονιαζιδή) και την επιληψία (π.χ. καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη),
- ορισμένα ιδιοσκευάσματα που δρουν στην καρδιά και στα αγγεία (διγοξίνη και ο αναστολέας των διαύλων ασβεστίου βεραπαμίλη),
- φάρμακα που επιβραδύνουν την πήξη του αίματος,
- η μεθυλπρεδνιζολόνη, βουδενοσίδη και δεξαμεθαζόνη, φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα, με ένεση ή εισπνοή για φλεγμονές στο εσωτερικό του σώματος, άσθμα και αλλεργίες,
- η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους και η ραπαμυκίνη (σιρόλιμους), που χρησιμοποιούνται συνήθως μετά από μεταμόσχευση οργάνου,
- ορισμένοι αναστολείς HIV πρωτεάσης, π.χ. ριτοναβίρη
- νεβιραπίνη, ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού HIV
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου, όπως αλκαλοειδή της Vinca, βουσουλφάνη και δοσεταξέλη
- ορισμένα φάρμακα για το άγχος ή που σας βοηθούν να κοιμηθείτε, όπως βουσπιρόνη, αλπραζολάμη και βροτιζολάμη,
- η σιλδεναφίλη, για στυτική δυσλειτουργία,
- η τριμετρεξάτη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένου τύπου πνευμονίας,
- η εμπαστίνη, για την αλλεργία,
- ατορβαστατίνη, ένα φάρμακο που ελατώνει τη χοληστερόλη
- η ρεβοξετίνη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.
- ορισμένα φάρμακα για τον πόνο, όπως η φαιτανύλη και η αλφαιτανύλη
- σιλοσταζόλη, που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει την κυκλοφορία
- ελετριπτάνη, που χρησιμοποιείται για τις κεφαλαλγίες της ημικρανίας
- ρεππαγλινίδη, που χρησιμοποιείται για το διαβήτη
- τολτεροδίνη, που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στον έλεγχο της ανάγκης για πολύ συχνή ούρηση

2.6 Δοσολογία

Τα δισκία πρέπει να χορηγούνται κατά την διάρκεια των γευμάτων για να επιτυγχάνεται μέγιστη απορρόφηση.

- Λοιμώξεις του δέρματος, του τριχωτού της κεφαλής και του βλεννογόνου που προκαλούνται από δερματόφυτα και/ή ζυμομύκητες, και συστηματικές λοιμώξεις, οι οποίες δεν μπορούν να θεραπευτούν τοπικά λόγω της περιοχής ή της έκτασης της βλάβης ή εν τω βάθει λοίμωξης του δέρματος;

Ενήλικες

Ένα δισκίο (200mg) ημερησίως με το γεύμα. Όταν δεν επιτυγχάνεται επαρκής ανταπόκριση με την δόση αυτή, μπορεί να διπλασιασθεί σε δύο δισκία εφάπαξ (400mg) ημερησίως.

- Ενήλικες με κοιλιακή καντιντίαση: Δύο δισκία εφάπαξ (400mg) ημερησίως με το γεύμα για 5 ημέρες .

Παιδιά

Παιδιά που ζυγίζουν από 15 μέχρι 30 kg: μισό δισκίο (100mg) ημερησίως με το γεύμα.

Παιδιά που ζυγίζουν πάνω από 30 kg: ίδιο σχήμα με τους ενήλικες

Η συνηθισμένη διάρκεια θεραπείας είναι:

- Κοιλιακή καντιντίαση: 5 συνεχείς ημέρες
- Δερματική μυκητίαση προκαλούμενη από δερματόφυτα: περίπου 4 εβδομάδες
- Στοματική και δερματική μυκητίαση προκαλούμενη από Candida: 2-3 εβδομάδες
- Λοιμώξεις του τριχωτού της κεφαλής: 1-2 μήνες
- Παρακοκκιδιοειδομυκητίαση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση: η συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 6 μήνες.

Για όλες τις ενδείξεις, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί χωρίς διακοπή έως ότου οι κλινικές παράμετροι ή οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείξουν ότι η μυκητίαση έχει υποχωρήσει. Μια ακατάλληλη περίοδος θεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην υποτροπή της ενεργούς λοίμωξης. Παρόλα αυτά, η θεραπεία πρέπει να σταματά αμέσως και πρέπει να διενεργείται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας όταν παρουσιάζονται συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατίτιδα όπως ανορεξία, ναυτία, έμετος, κόπωση, ίκτερος, κοιλιακό άλγος ή σκουρόχρωμα ούρα.

Ειδικό Πληθυσμό Ασθενών: Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση:

Καλείστε να ειδοποιήσετε αμέσως τον γιατρό σας, αν λάβετε μεγάλη ποσότητα «όνομα προϊόντος». Εκείνος θα λάβει τα κατάλληλα μέτρα.

Πληροφορίες για τον γιατρό σε περίπτωση υπερδοσολογίας:

Σε περίπτωση τυχαίας ή σκόπιμης υπερδοσολογίας, η θεραπεία συνίσταται σε υποστηρικτικά μέτρα. Κατά την διάρκεια της πρώτης ώρας από την λήψη μπορεί να πραγματοποιηθεί γαστρική πλύση. Μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας, αν θεωρηθεί απαραίτητο.

ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ: 210 77 93 777, ΑΘΗΝΑ

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το «όνομα προϊόντος» είναι συνήθως καλά ανεκτό.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται μερικές φορές:

- Στομαχικές ενοχλήσεις, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος και διάρροια μπορεί να εμφανισθούν ορισμένες φορές, αλλά συνήθως δεν είναι σοβαρές. Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, ευαισθησία στο ισχυρό φως, αίσθηση μυρμηκίασης στα δάκτυλα των χεριών ή των ποδιών, κνησμός, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, οίδημα του μαστού, τριχόπτωση, ανικανότητα, ανωμαλίες της περιόδου ή ανδρική ανικανότητα, γυναικομαστία και αναστρέψιμα αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και παραισθησία μπορεί επίσης να εμφανισθούν.
- Υπερευαισθησία στο «όνομα προϊόντος» είναι σπάνια. Μπορεί ν' αναγνωρισθεί, για παράδειγμα, από δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση, βραχύτερη αναπνοή ή/και διογκωμένο πρόσωπο. Στην περίπτωση αυτή σταματήστε την λήψη του «όνομα προϊόντος» και επισκεφθείτε τον γιατρό σας. Εάν παρουσιάζεται δυσκολία στην αναπνοή, λάβετε επείγουσα ιατρική βοήθεια.
- Ηπατική δυσλειτουργία είναι επίσης σπάνια. Τα συμπτώματα είναι: ανορεξία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, σκουρόχρωμα ούρα, ωχρά κόπρανα, υποκίτρινο δέρμα, αφύσικη κόπωση ή/και πυρετός. Στην περίπτωση αυτή διακόψτε την λήψη του «όνομα προϊόντος» και επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως. (βλέπε επίσης παραγρ. 2.4)
- Πολύ σπάνια, ανεπάρκεια των επινεφριδίων (μικρός αδένας κοντά στο νεφρό) έχει παρουσιαστεί.

Μην παραλείπετε να ενημερώνετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, για οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια αντιμετωπίσετε.

2.9 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και στην εσωτερική συσκευασία.

Αν αυτή η ημερομηνία έχει παρέλθει, να μην χρησιμοποιήσετε το φάρμακο.

2.10 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την φύλαξη του προϊόντος

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά την διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν στο φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μην διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 5566/7-2-2003 Εγκύκλιος του ΕΟΦ.

Ετ.: JOHNSON & JOHNSON HELLAS AEBE.
ΑΙΓΙΑΛΕΙΑΣ & ΕΠΙΔΑΥΡΟΥ 4
151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ
ΔΥΕΠ
ΑΝΝΩ
ΑΝΝΩ

8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περιθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
11. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
- ✓ 12. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
14. Σύλλογο Αντ/πτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. Ερυθραία Αττικής
15. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
16. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5, 103 51 Αθήνα
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
3. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
ΜΣ/1-2010