

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketoconazole HRA 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 200 mg di ketoconazolo.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 19 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Biancastra - crema chiaro, rotonda, di 10 mm di diametro, biconvessa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ketoconazole HRA è indicato per il trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da medici esperti in endocrinologia o medicina interna che abbiano a disposizione strutture idonee per il monitoraggio delle risposte biochimiche, dal momento che la dose deve essere aggiustata in modo da soddisfare le esigenze terapeutiche del paziente, in base alla normalizzazione dei livelli di cortisolo.

Posologia

Inizio del trattamento

La dose raccomandata all'inizio del trattamento in adulti e adolescenti è 400-600 mg/die assunta per via orale suddivisa in due o tre dosi. Questa dose può essere aumentata rapidamente a 800-1.200 mg/die suddivisa in due o tre dosi.

All'inizio del trattamento, dovrebbero essere eseguiti controlli del cortisolo libero urinario delle 24 ore a intervalli di pochi giorni/settimane.

Aggiustamento della posologia

La dose giornaliera di ketoconazolo deve essere aggiustata periodicamente su base individuale allo scopo di normalizzare i livelli di cortisolo libero urinario e/o di cortisolo plasmatico.

- Considerare un incremento della dose di 200 mg/die ogni 7-28 giorni in presenza di livelli di cortisolo libero urinario e/o di cortisolo plasmatico al di sopra della norma, purché la dose sia tollerata dal paziente;
- Per ripristinare livelli di cortisolo normali può rendersi necessaria una dose di mantenimento da 400 mg/die fino a una dose massima di 1.200 mg/die assunta per via orale e suddivisa in 2-3 dosi. Nella maggior parte delle pubblicazioni la dose di mantenimento variava tra 600 mg/die e 800 mg/die;
- Una volta stabilita la dose efficace di ketoconazolo, il monitoraggio dei livelli di cortisolo libero urinario e/o di cortisolo plasmatico può essere eseguito ogni 3-6 mesi (vedere paragrafo 4.4);
- In caso di insufficienza surrenalica e a seconda della gravità dell'evento, la dose di ketoconazolo deve essere ridotta di almeno 200 mg/die, oppure il trattamento deve essere temporaneamente sospeso e/o deve essere aggiunta una terapia con corticosteroidi fino alla risoluzione dell'evento. In seguito, ketoconazolo può essere reintrodotta ad una dose inferiore (vedere paragrafo 4.4);
- Il trattamento con ketoconazolo può essere interrotto bruscamente senza necessità di riduzione progressiva della dose se si desidera modificare la strategia terapeutica (ad es. intervento chirurgico).

Monitoraggio della funzionalità epatica

Prima di iniziare il trattamento, è obbligatorio:

- misurare gli enzimi epatici (ASAT, ALAT, gammaGT e fosfatasi alcalina) e la bilirubina
- informare i pazienti dei rischi di epatotossicità, compresa la necessità di interrompere il trattamento e di contattare il medico immediatamente in caso di malessere o di sintomi come anoressia, nausea, vomito, affaticamento, ittero, dolore addominale o urine scure. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e vanno eseguiti test della funzionalità epatica.

A causa dell'epatotossicità nota del ketoconazolo, il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livelli di enzimi epatici che superino di oltre 2 volte il limite superiore di normalità (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento:

- deve essere eseguito un controllo clinico rigoroso
- si deve eseguire ad intervalli frequenti la misurazione degli enzimi epatici (ASAT, ALAT, gammaGT e fosfatasi alcalina) e della bilirubina:
 - o con cadenza settimanale per un mese dopo l'inizio del trattamento
 - o poi con cadenza mensile per 6 mesi
 - o con cadenza settimanale per un mese ogni volta che si aumenta la dose.

In caso di incremento degli enzimi epatici inferiore a 3 volte il limite superiore di normalità, deve essere eseguito un monitoraggio più frequente della funzionalità epatica e la dose giornaliera deve essere ridotta di almeno 200 mg.

In caso di incremento degli enzimi epatici uguale o superiore a 3 volte il limite superiore di normalità, il ketoconazolo deve essere immediatamente interrotto e non deve essere reintrodotta a causa del rischio di grave epatotossicità. Il ketoconazolo deve essere interrotto immediatamente se si sviluppano sintomi clinici di epatite.

In caso di trattamento a lungo termine (oltre 6 mesi):

Sebbene l'epatotossicità si osservi generalmente all'inizio del trattamento ed entro i primi sei mesi di terapia, il monitoraggio degli enzimi epatici deve essere effettuato secondo criteri medici. Come misura precauzionale, in caso di aumento della dose dopo i primi sei mesi di trattamento, il monitoraggio degli enzimi epatici deve essere ripetuto con cadenza settimanale per un mese.

Regimi di dosaggio della terapia di mantenimento

La successiva terapia di mantenimento può essere somministrata in uno dei due modi seguenti:

- Regime con sola terapia soppressiva: il trattamento con la dose di mantenimento di ketoconazolo può continuare come sopra descritto;

- Regime combinato di terapia soppressiva e terapia sostitutiva: la dose di mantenimento di ketoconazolo deve essere aumentata di 200 mg e deve essere aggiunta una terapia corticosteroidica sostitutiva concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

I dati sull'uso del ketoconazolo in pazienti di età superiore ai 65 anni sono limitati, ma non vi sono evidenze che suggeriscano la necessità di un adeguamento della dose specifico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Sebbene i dati siano limitati, la farmacocinetica del ketoconazolo non è significativamente differente in pazienti con insufficienza renale rispetto ai soggetti sani, e non si raccomanda alcuno specifico adeguamento della dose in questa popolazione.

Insufficienza epatica

Il ketoconazolo è controindicato in pazienti con insufficienza epatica acuta o cronica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livelli di enzimi epatici che superino di oltre 2 volte il limite superiore di normalità.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ketoconazole HRA nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Ipersensibilità a qualsiasi antimicotico a base di imidazolo;
- Epatopatia acuta o cronica e/o se i livelli degli enzimi epatici pre-trattamento sono superiori a 2 volte il limite superiore di normalità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4);
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- Prolungamento del QTc congenito o acquisito documentato;
- Terapia concomitante con qualsiasi dei seguenti prodotti medicinali che possono interagire e causare reazioni avverse potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5):
 - o Inibitori della reduttasi di HMG-CoA metabolizzati da CYP3A4 (ad es. simvastatina, atorvastatina e lovastatina) a causa dell'aumento del rischio di tossicità muscolo-scheletrica, compresa la rabdomiolisi;
 - o eplerenone per l'aumento del rischio di iperkaliemia e ipotensione;
 - o sostanze la cui concentrazione plasmatica può aumentare e che possono prolungare l'intervallo QT: metadone, disopiramide, chinidina, dronedarone, pimozide, sertindolo, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazina, mizolastina, alofantrina;
 - o dabigatran per l'aumento del rischio emorragico;
 - o triazolam, midazolam orale e alprazolam per la capacità di indurre prolungata o aumentata sedazione e depressione respiratoria;

- alcaloidi ergotinici (ad es. diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina) per l'aumento del rischio di ergotismo e altre reazioni avverse da vasospasmo gravi;
- lurasidone;
- quetiapina per l'aumento del rischio di tossicità;
- telitromicina e claritromicina in pazienti con insufficienza renale grave per l'aumento del rischio di epatotossicità e di prolungamento dell'intervallo QT;
- felodipina, nisoldipina per l'aumento del rischio di edema e insufficienza cardiaca congestizia;
- colchicina in pazienti con insufficienza renale per l'aumento del rischio di reazioni avverse gravi;
- irinotecan per l'alterazione del metabolismo di questo prodotto medicinale;
- everolimus, sirolimus (chiamato anche rapamicina) per l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di questi prodotti medicinali;
- vardenafil in uomini di età superiore ai 75 anni per l'aumento del rischio di reazioni avverse;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) per l'aumento del rischio di reazioni avverse;
- fesoterodina e solifenacina in pazienti con insufficienza renale;
- tolvaptan usato per una malattia specifica chiamata "sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico".

La lista sopra riportata non è un elenco esaustivo dei composti che possono interagire con il ketoconazolo e causare reazioni potenzialmente fatali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Monitoraggio della funzionalità epatica

Gli enzimi epatici devono essere monitorati in tutti i pazienti che ricevono ketoconazolo. A causa del rischio di epatotossicità grave, è necessario un rigoroso controllo dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Monitoraggio della funzionalità surrenalica

La funzionalità surrenalica deve essere monitorata ad intervalli regolari, dal momento che durante il trattamento può manifestarsi insufficienza surrenalica in condizioni di carenza relativa di cortisolo conseguente a una maggiore domanda di glucocorticoidi (ad es. in caso di stress, intervento chirurgico o infezione); e/o in caso di ipertrattamento con ketoconazolo (nei pazienti trattati con regime con sola terapia soppressiva); oppure se la terapia sostitutiva con glucocorticoidi è insufficiente (nei pazienti trattati con regime combinato di terapia soppressiva e terapia sostitutiva). I livelli di cortisolo sierico o plasmatico e/o salivare e/o di cortisolo libero urinario devono essere monitorati almeno entro una settimana dall'inizio del trattamento con ketoconazolo, e in seguito periodicamente. Una volta che i livelli di cortisolo libero urinario/sierico/plasmatico si sono normalizzati o sono prossimi al valore target ed è stata stabilita la dose efficace di ketoconazolo, il monitoraggio può essere eseguito ogni 3-6 mesi (vedere paragrafo 4.2 per l'adeguamento della dose in caso di insufficienza surrenalica).

Tutti i pazienti devono essere monitorati e informati dei segni e sintomi associati all'ipocortisolismo (ad es. debolezza, affaticamento, anoressia, nausea, vomito, perdita di peso, ipotensione, iponatriemia, iperkaliemia e/o ipoglicemia).

Se i sintomi clinici sono suggestivi di un'insufficienza surrenalica, si devono misurare i livelli di cortisolo e sospendere temporaneamente ketoconazolo o ridurre la dose e, se necessario, iniziare la terapia sostitutiva con corticosteroidi. Il trattamento con ketoconazolo può essere ripreso in seguito, a una dose inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Regime combinato di terapia soppressiva e terapia sostitutiva

I pazienti trattati con un regime combinato di terapia soppressiva e terapia sostitutiva devono essere istruiti ad adeguare la dose di terapia sostitutiva con glucocorticoidi in condizioni di stress (vedere paragrafo 4.2). Devono inoltre ricevere una scheda per le emergenze ed essere dotati di un set di glucocorticoidi di emergenza.

Monitoraggio dell'intervallo QTc

È consigliabile eseguire il monitoraggio degli effetti sull'intervallo QTc. Eseguire un ECG:

- Prima dell'inizio della terapia con ketoconazolo
- Entro una settimana dall'inizio del trattamento
- In seguito, quando clinicamente indicato.

In caso di somministrazione concomitante di un medicinale noto per prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5), si raccomanda il monitoraggio ECG.

Contracezione

Le donne devono ricevere informazioni complete sulla prevenzione della gravidanza. Le donne potenzialmente fertili devono come minima precauzione utilizzare un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.6).

Diminuzione dell'acidità gastrica

La diminuzione dell'acidità gastrica influisce negativamente sull'assorbimento. Non somministrare farmaci neutralizzanti gli acidi (ad es. idrossido di alluminio) per almeno 2 ore dopo l'assunzione di ketoconazolo. In pazienti con acloridria, come alcuni pazienti con AIDS e i pazienti che assumono soppressori della secrezione acida (ad es. antagonisti di H₂, inibitori della pompa protonica), si consiglia di somministrare ketoconazolo con una bevanda acida come cola o succo d'arancia.

Se si aggiungono o si eliminano dai medicinali concomitanti dei soppressori della secrezione acida, la dose di ketoconazolo deve essere aggiustata in base ai livelli di cortisolo.

Potenziale interazione con prodotti medicinali

Il ketoconazolo ha elevate capacità di causare interazioni clinicamente importanti con prodotti medicinali. Il ketoconazolo è metabolizzato prevalentemente da CYP3A4. La co-somministrazione di induttori enzimatici potenti di CYP3A4 può ridurre la biodisponibilità di ketoconazolo. Eseguire una valutazione dei prodotti medicinali concomitanti quando si inizia il trattamento con ketoconazolo, poiché il ketoconazolo è un inibitore potente noto di CYP3A4. Consultare l'RCP dei prodotti usati in concomitanza per le raccomandazioni relative alla co-somministrazione di inibitori potenti di CYP3A4.

Il ketoconazolo è un inibitore potente di CYP3A4: l'inibizione di CYP3A4 da parte del ketoconazolo può aumentare l'esposizione dei pazienti a diversi prodotti medicinali metabolizzati da questo sistema enzimatico (vedere paragrafo 4.5).

Il ketoconazolo è inoltre un inibitore potente della P-gp: l'inibizione della P-gp da parte del ketoconazolo può aumentare l'esposizione dei pazienti a prodotti medicinali substrati della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

I farmaci metabolizzati da CYP3A4 e/o substrati della P-gp noti per prolungare l'intervallo QT possono essere controindicati o non raccomandati a seconda degli effetti osservati o previsti con ketoconazolo (ovvero aumento di concentrazione plasmatica, AUC, C_{max} dei farmaci) e dei margini terapeutici noti dei farmaci. Alcune combinazioni possono aumentare il rischio di tachiaritmie ventricolari, incluso il verificarsi di casi di torsione di punta, un'aritmia potenzialmente fatale (vedere la Tabella 1 Interazioni e raccomandazioni per la co-somministrazione, paragrafo 4.5).

Uso con prodotti medicinali epatotossici

La co-somministrazione di ketoconazolo e altri medicinali noti per gli effetti potenzialmente epatotossici (come il paracetamolo) non è raccomandata, perché questa combinazione può aumentare il rischio di danno al fegato.

Uso con pasireotide

La co-somministrazione di ketoconazolo e pasireotide non è raccomandata, perché questa combinazione può prolungare l'intervallo QT in pazienti con disturbi del ritmo cardiaco noti (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi infiammatori/autoimmuni coesistenti

Dopo la remissione della sindrome di Cushing, anche dopo il trattamento con ketoconazolo, è stata descritta l'esacerbazione o lo sviluppo di disturbi infiammatori/autoimmuni. I pazienti con sindrome di Cushing e disturbi infiammatori/autoimmuni coesistenti devono essere controllati dopo la normalizzazione dei livelli di cortisolo ottenuta con ketoconazolo.

Alcool

Ai pazienti deve essere sconsigliato il consumo di alcool durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Avvertenza relativa agli eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene lattosio.

I pazienti con deficit congenito di lattasi, galattosemia o intolleranza al glucosio-galattosio devono assumere questo farmaco solo se strettamente necessario.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapia concomitante con medicinali controindicati durante il trattamento con ketoconazolo e che causano reazioni avverse potenzialmente fatali:

- Inibitori della reduttasi di HMG-CoA metabolizzati da CYP3A4 (ad es. simvastatina, atorvastatina e lovastatina) a causa dell'aumento del rischio di tossicità muscolo-scheletrica, compresa la rabdomiolisi;
- eplerenone per l'aumento del rischio di iperkaliemia e ipotensione;
- sostanze la cui concentrazione plasmatica può aumentare e che possono prolungare l'intervallo QT: metadone, disopiramide, chinidina, dronedarone, pimozide, sertindolo, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazina, mizolastina, alofantrina;
- dabigatran per l'aumento del rischio emorragico;
- triazolam, midazolam orale e alprazolam per la capacità di indurre prolungata o aumentata sedazione e depressione respiratoria;
- alcaloidi ergotinici (ad es. diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina e metilergometrina (metilergonovina) per l'aumento del rischio di ergotismo e altre reazioni avverse da vasospasmo gravi;
- lurasidone;
- quetiapina per l'aumento del rischio di tossicità;
- telitromicina e claritromicina in pazienti con insufficienza renale grave per l'aumento del rischio di epatotossicità e di prolungamento dell'intervallo QT;
- felodipina, nisoldipina per l'aumento del rischio di edema e insufficienza cardiaca congestizia;
- colchicina in pazienti con insufficienza renale per l'aumento del rischio di reazioni avverse gravi;
- irinotecan per l'alterazione del metabolismo di questo medicinale;
- everolimus, sirolimus (chiamato anche rapamicina) per l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali;
- vardenafil in uomini di età superiore ai 75 anni per l'aumento del rischio di reazioni avverse;
- paritaprevir/ombitasvir (ritonavir) per l'aumento del rischio di reazioni avverse;
- fesoterodina e solifenacina in pazienti con insufficienza renale;
- tolvaptan impiegato per una patologia specifica chiamata "sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico".

La lista sopra riportata non è un elenco esaustivo dei composti che possono interagire con ketoconazolo e causare reazioni potenzialmente fatali.

Medicinali che influiscono sull'assorbimento di ketoconazolo

I medicinali che influiscono sull'acidità gastrica riducono l'assorbimento di ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di altri medicinali sul metabolismo di ketoconazolo

Il ketoconazolo è metabolizzato prevalentemente dal citocromo CYP3A4.

Medicinali induttori enzimatici come rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazide, nevirapina, mitotano e fenitoina possono ridurre significativamente la biodisponibilità di ketoconazolo. L'uso di ketoconazolo con induttori enzimatici potenti non è raccomandato.

Gli inibitori potenti di CYP3A4 (ad es. antivirali come ritonavir, darunavir con booster di ritonavir e fosamprenavir con booster di ritonavir) possono aumentare la biodisponibilità di ketoconazolo, per cui questi medicinali devono essere usati con cautela nella co-somministrazione con ketoconazolo, e i pazienti devono essere monitorati attentamente per evidenziare eventuali segni e sintomi di insufficienza surrenalica. La dose di ketoconazolo deve essere aggiustata di conseguenza.

Effetti di ketoconazolo sul metabolismo di altri prodotti medicinali

- Il ketoconazolo è un inibitore potente di CYP3A4 e può inibire il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima. Ciò può aumentare e/o prolungare i loro effetti, comprese le reazioni avverse.
- I dati *in vitro* indicano che ketoconazolo è un inibitore di CYP1A2 e non inibisce significativamente CYP 2A6 e 2E1. A concentrazioni clinicamente rilevanti, l'inibizione di CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 e 2D6 da parte di ketoconazolo non può essere esclusa.
- Il ketoconazolo può inibire il trasporto di medicinali da parte della P-gp, causando un possibile aumento della concentrazione plasmatica di questi medicinali.
- Il ketoconazolo inibisce la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) negli studi *in vitro*. I dati sull'inibizione indicano che non è possibile escludere il rischio di interazione con i substrati della BCRP a livello sistemico con dosi di ketoconazolo molto elevate. Il ketoconazolo può inibire la BCRP a livello intestinale a concentrazioni clinicamente rilevanti. Dato il rapido assorbimento di ketoconazolo, è necessario attendere 2 ore dall'assunzione di ketoconazolo prima di prendere substrati della BCRP.

Tabella 1 Interazioni e raccomandazioni per la co-somministrazione

Le interazioni tra il ketoconazolo e altri prodotti medicinali sono elencate nella tabella seguente (l'aumento è indicato da "↑", la riduzione da "↓" e nessuna variazione da "↔"). I gradi di interazione di seguito indicati non sono valori assoluti e possono dipendere dalla dose di ketoconazolo somministrata, ad esempio molti di questi risultati sono stati riportati dopo una dose di ketoconazolo di 200 mg, e ci si può attendere una maggiore interazione con una dose superiore e/o un intervallo di dosaggio inferiore. Quello che segue non è un elenco completo delle interazioni tra il ketoconazolo e altri medicinali.

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
<i>Analgesici oppioidi</i>		
Metadone	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di metadone	Controindicata a causa dell'aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi, compresi prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta, o di depressione respiratoria o delle funzioni del SNC (sistema nervoso centrale) (vedere paragrafo 4.3).

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
Buprenorfina EV e sublinguale	Buprenorfina: AUC: ↑ di 1,5 volte C _{max} : ↑ di 1,7 volte	Monitoraggio attento. Adeguare la dose di buprenorfina.
Alfentanil, fentanil	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di alfentanil e fentanil	Si raccomanda attento monitoraggio degli effetti avversi (depressione respiratoria, sedazione). Può essere necessario ridurre la dose di alfentanil e fentanil.
Ossicodone	È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di ossicodone	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di ossicodone.
Antiarritmici		
Disopiramide Chinidina Dronedarone	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di disopiramide e chinidina Dosi ripetute di ketoconazolo 200 mg/die hanno causato un aumento di 17 volte dell'esposizione a dronedarone	Controindicata a causa del rischio di eventi cardiovascolari gravi, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).
Digossina	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di digossina	Si raccomanda attento monitoraggio dei livelli di digossina.
Anticoagulanti e antiplastrinici		
Dabigatran	Dabigatran: AUC: ↑ di 2,6 volte C _{max} : ↑ di 2,5 volte	Controindicata per l'aumento del rischio emorragico (vedere paragrafo 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ di 2,6 volte C _{max} : ↑ di 1,7 volte	Non raccomandata per l'aumento del rischio emorragico.
Apixaban	Apixaban AUC: ↑ di 2 volte C _{max} : ↑ di 1,6 volte	Non raccomandata per l'aumento del rischio emorragico.
Cilostazolo	Cilostazolo: AUC: ↑ di 2,2 volte L'attività farmacologica complessiva del cilostazolo aumenta del 35% nella co-somministrazione con ketoconazolo	Monitoraggio attento. In combinazione con Ketoconazole HRA si raccomanda una dose di cilostazolo di 50 mg due volte al giorno.
Warfarin e altri farmaci cumarinici	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di warfarin	Monitoraggio attento. Si raccomanda il monitoraggio dell'INR (international normalised ratio).
Edoxaban	AUC: ↑ 1,8 volte C _{max} : ↑ 1,8 volte	La dose di edoxaban deve essere ridotta con l'uso concomitante, consultare l'RCP di edoxaban.

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
Antiepilettici		
Carbamazepina Fenitoina	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina e fenitoina È attesa una potenziale ↓ delle concentrazioni plasmatiche di ketoconazolo (Induzione dell'enzima CYP3A)	Non raccomandata. (Vedere anche "Effetti di altri prodotti medicinali sul metabolismo di Ketoconazole HRA").
Antidiabetici		
Repaglinide	Repaglinide: AUC: ↑ di 1,2 volte C _{max} : ↑ di 1,2 volte	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di repaglinide.
Saxagliptina	Saxagliptina: AUC: ↑ di 2,5 volte C _{max} : ↑ di 1,6 volte Associata a una riduzione dei valori corrispondenti del metabolita attivo	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di saxagliptina.
Tolbutamide	Tolbutamide: AUC: ↑ di 1,7 volte	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di tolbutamide.
Anti-infettivi		
Rifabutina Rifampicina Isoniazide	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina. È attesa una potenziale ↓ delle concentrazioni plasmatiche di ketoconazolo (induzione dell'enzima CYP3A4)	Non raccomandata. (Vedere anche "Effetti di altri prodotti medicinali sul metabolismo di Ketoconazole HRA").
Telitromicina Claritromicina	Telitromicina: AUC: ↑ di 2 volte C _{max} : ↑ di 1,5 volte Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di claritromicina	Non raccomandata. Controindicata in pazienti con insufficienza renale grave per il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e reazioni avverse epatiche gravi (vedere paragrafo 4.3).
Isavuconazolo	AUC: ↑ 5 volte C _{max} : ↑ 1,1 volte	Non raccomandata per l'aumento del rischio di reazioni avverse a isavuconazolo, consultare l'RCP di isavuconazolo.
Praziquantel	È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di praziquantel	Monitoraggio attento. Può essere necessario un adeguamento della dose di praziquantel.
Farmaci anti-emicranici		
Alcaloidi ergotinici come diidroergotamina, ergometrina (ergonovina), ergotamina, metilergometrina (metilergonovina)	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi ergotinici	Controindicata per l'aumento del rischio di ergotismo e altri eventi avversi da vasospasmo gravi (vedere paragrafo 4.3).

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
Eletriptan	Eletriptan: AUC: ↑ di 5,9 volte C _{max} : ↑ di 2,7 volte	Non raccomandata.
Antineoplastici		
Irinotecan	Irinotecan: AUC: ↑ di 2,1 volte	Controindicata per l'alterazione del metabolismo di questo medicinale (vedere paragrafo 4.3).
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafenib Cabozantinib	Sunitinib: AUC: ↑ di 1,5 volte C _{max} : ↑ di 1,5 volte Lapatinib: AUC: ↑ di 3,6 volte Nilotinib: AUC: ↑ di 3,0 volte Erlotinib: AUC: ↑ di 1,9 volte C _{max} : ↑ di 1,7 volte Dasatinib: È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di dasatinib Dabrafenib AUC: ↑ di 1,7 volte C _{max} : ↑ di 1,3 volte Cabozantinib AUC: ↑ di 1,4 volte C _{max} : ↔	Non raccomandata per il rischio di aumento dell'esposizione a questi farmaci e prolungamento dell'intervallo QT.
Ibrutinib	Ibrutinib: AUC: ↑ di 24 volte C _{max} : ↑ di 29 volte	Non raccomandata per il potenziale aumento della tossicità correlata a ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib AUC: ↑ di 3,2 volte C _{max} : ↑ di 1,4 volte	Non raccomandata per il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di reazioni epatiche avverse gravi. Monitoraggio del prolungamento QT con l'uso concomitante.
Bortezomib Busulfano Docetaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortezomib: AUC: ↑ di 1,4 volte Imatinib: AUC: ↑ di 1,4 volte C _{max} : ↑ di 1,3 volte È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di docetaxel Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di busulfano Cabazitaxel AUC: ↑ di 1,3 volte	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose per ognuno di questi farmaci.
Paclitaxel	Paclitaxel: Non è stata dimostrata nessuna variazione della concentrazione plasmatica con paclitaxel concentrato. Non sono stati eseguiti studi su nanoparticelle legate all'albumina.	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di paclitaxel.

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
Vincristina, vinblastina (alcaloidi della vinca)	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di alcaloidi della vinca	Monitoraggio attento, poiché può determinare l'insorgenza precoce e/o aumentare la gravità degli effetti indesiderati.
<i>Antipsicotici, ansiolitici e ipnotici</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam orale	AUC: ne è stato osservato un ↑ C _{max} : ne è stato osservato un ↑	Controindicata a causa del rischio di sedazione potenzialmente prolungata o aumentata e di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3).
Lurasidone	Lurasidone: AUC: ↑ di 9 volte C _{max} : ↑ di 6 volte	Controindicata per l'aumento del rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.3).
Pimozide	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di pimozide	Controindicata a causa del rischio di eventi cardiovascolari gravi, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).
Sertindolo	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di sertindolo	Controindicata a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).
Quetiapina	Quetiapina: AUC: ↑ di 6,2 volte C _{max} : ↑ di 3,4 volte	Controindicata perché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina (vedere paragrafo 4.3).
Aloperidolo	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo	Non raccomandata per l'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di sintomi extra-piramidali. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di aloperidolo.
Reboxetina	Reboxetina: AUC: ↑ di 1,5 volte di entrambi gli enantiomeri	Non raccomandata a causa del ristretto margine terapeutico della reboxetina.
Midazolam EV	Midazolam: AUC: ↑ di 1,6 volte	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di midazolam EV.
Buspirone	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di buspirone	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di buspirone.
Aripiprazolo	Aripiprazolo AUC: ↑ di 1,6 volte C _{max} : ↑ di 1,4 volte	Monitoraggio attento. La dose di aripiprazolo deve essere ridotta approssimativamente a metà della dose prescritta.
Risperidone	Potenziale ↑ dell'AUC del risperidone	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di risperidone.
<i>Prodotti antivirali</i>		
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg due volte al giorno)	Saquinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ketoconazolo: AUC: ↑ di 2,7 volte C _{max} : ↑ di 1,5 volte	Controindicata a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
	(Inibizione dell'enzima CYP3A4 da parte di ritonavir)	
Paritaprevir/Ombitasvir (ritonavir)	Paritaprevir: AUC: ↑ di 2,2 volte Cmax: ↑ di 1,7 volte Ombitasvir: AUC: ↑ di 1,3 volte Cmax: ↔ Ketoconazolo: AUC: ↑ di 2,1 volte Cmax: ↑ 1,1 volte t _{1/2} : ↑ di 4 volte	Controindicata per l'aumento del rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.3).
Nevirapina	Ketoconazolo: AUC: ↓ di 0,28 volte Cmax: ↓ di 0,56 volte Nevirapina: livelli plasmatici: ↑ 1,15-1,28 rispetto ai controlli storici (Induzione dell'enzima CYP3A)	Non raccomandata
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ di 5 volte Cmax: ↑ di 3,4 volte	Monitoraggio attento. La dose di maraviroc deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno.
Indinavir	Indinavir (600 mg tre volte al giorno) AUC= 0,8 volte Cmin: ↑ di 1,3 volte (Relativamente a indinavir 800 mg tre volte al giorno da solo)	Monitoraggio attento. Considerare la riduzione della dose di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.
Ritonavir	Ketoconazolo: AUC: ↑ di 3,4 volte Cmax: ↑ di 1,6 volte (Inibizione dell'enzima CYP3A)	Considerare una riduzione della dose di ketoconazolo nella co-somministrazione con ritonavir dosato come agente antiretrovirale o come booster farmacocinetico. (Vedere anche "Effetti di altri prodotti medicinali sul metabolismo di Ketoconazole HRA".)
Beta-bloccanti		
Nadololo	È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di nadololo	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di nadololo.
Calcio-antagonisti		
Felodipina Nisoldipina	AUC: è stato osservato un ↑ C _{max} : è stato osservato un ↑	Controindicata per l'aumento del rischio di edema e insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.3).
Altre diidropiridine Verapamil	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di diidropiridine e verapamil.
Farmaci per disturbi cardiovascolari, vari		
Ranolazina	Ranolazina: AUC: ↑ da 3,0 a 3,9 volte	Controindicata a causa del rischio di eventi cardiovascolari gravi, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
Bosentan	Bosentan: AUC: ↑ di 2 volte C _{max} : ↑ di 2 volte	Non raccomandata per il rischio di epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).
Aliskiren	Aliskiren: AUC: ↑ di 1,8 volte	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di aliskiren.
Diuretici		
Eplerenone	Eplerenone: AUC: ↑ di 5,5 volte	Controindicata per l'aumento del rischio di iperkaliemia e ipotensione (vedere paragrafo 4.3).
Farmaci per disturbi gastrointestinali		
Aprepitant	Aprepitant: AUC: ↑ di 5 volte	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di aprepitant.
Domperidone	Domperidone: AUC: ↑ di 3,0 volte C _{max} : ↑ di 3,0 volte	Non raccomandata per l'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT.
Naloxegol	<u>Naloxegol</u> AUC ↑ di 12,9 volte C _{max} ↑ di 9,6 volte	Non raccomandata.
Immunosoppressori		
Everolimus Sirolimus (rapamicina)	Everolimus: AUC: ↑ di 15,3 volte C _{max} : ↑ di 4,1 volte Sirolimus (rapamicina): AUC: ↑ di 10,9 volte C _{max} : ↑ di 4,4 volte	Controindicata a causa del forte aumento delle concentrazioni di questi farmaci (vedere paragrafo 4.3).
Temsirolimus Tacrolimus Ciclosporina Budesonide Ciclesonide	Temsirolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolita attivo della ciclesonide: AUC: ↑ di 3,5 volte Per gli altri farmaci, è stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci	Non raccomandata se non necessaria. Possono essere necessari un monitoraggio attento e un aggiustamento della dose di questi farmaci.
Desametasone, fluticasone, metilprednisolone	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di questi farmaci.
Farmaci ipolipemizzanti		
Lovastatina, simvastatina, atorvastatina*	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci	Controindicata a causa dell'aumento del rischio di tossicità muscolo-scheletrica, compresa la rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).

Prodotto medicinale per area terapeutica	Effetti attesi sui livelli del farmaco	Raccomandazione sulla co-somministrazione
Farmaci per disturbi respiratori		
Salmeterolo	Salmeterolo AUC: ↑ di 15 volte C _{max} : ↑ di 1,4 volte	Non raccomandata per l'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT.
Farmaci urologici		
Fesoterodina Tolterodina Solifenacina	Metabolita attivo della fesoterodina: AUC: ↑ di 2,3 volte C _{max} : ↑ di 2,0 volte Solifenacina: AUC: ↑ di 3,0 volte È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di tolterodina	Non raccomandata per l'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Fesoterodina e solifenacina sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Tadalafil: AUC: ↑ di 4 volte C _{max} : ↑ di 1,2 volte Vardenafil: AUC: ↑ di 10 volte C _{max} : ↑ di 4 volte Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil	Non raccomandata per l'aumento del rischio di eventi avversi. Vardenafil è controindicato negli uomini di età superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.3).
Altro		
Tolvaptan	È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di tolvaptan	Controindicata per l'aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.3).
Mizolastina Alofantrina	Potenziale ↑ delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci	Controindicata a causa del rischio di eventi cardiovascolari gravi, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).
Colchicina	È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di colchicina	Non raccomandata per il potenziale aumento della tossicità correlata alla colchicina. Controindicata nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet AUC: ↑ di 2 volte C _{max} : ↑ 2 volte	Monitoraggio attento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di cinacalcet.
Ebastina	È stato osservato un ↑ delle concentrazioni plasmatiche di ebastina	Non raccomandata per l'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT.

* La rosuvastatina non è un substrato di CYP3A4. Il ketoconazolo non ha alterato la farmacocinetica della rosuvastatina, per cui è improbabile che la co-somministrazione di ketoconazolo e rosuvastatina aumenti il rischio di tossicità della rosuvastatina. Altre statine che non sono substrati di CYP3A4 (pravastatina e fluvastatina) possono essere somministrate con ketoconazolo.

Altre interazioni

Con il ketoconazolo co-somministrato con alcool sono stati riferiti casi eccezionali di reazione disulfiram-simile, caratterizzata da rossore, eruzione cutanea, edema periferico, nausea e cefalea. Tutti i sintomi si sono risolti in maniera completa entro poche ore.

La co-somministrazione di ketoconazolo e pasireotide non è raccomandata perché questa combinazione può prolungare l'intervallo QT in pazienti con disturbi del ritmo cardiaco noti.

Non vi sono evidenze che suggeriscono un'interazione tra ketoconazolo e altri inibitori della steroidogenesi (ovvero metirapone).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ketoconazolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati preclinici mostrano che ketoconazolo attraversa la placenta ed è teratogeno. Il ketoconazolo è controindicato durante la gravidanza e non deve essere impiegato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Dal momento che il ketoconazolo è escreto nel latte, le madri in trattamento non devono allattare durante la terapia con Ketoconazole HRA (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti sui parametri riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ketaconazole altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di sviluppare capogiro e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8) e devono essere istruiti a non guidare veicoli o usare macchinari in presenza di questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono insufficienza surrenalica, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, prurito, eruzione cutanea e innalzamento degli enzimi epatici.

La reazione avversa più grave è l'epatotossicità, principalmente come tossicità epatocellulare acuta, ma può anche verificarsi un danno di tipo colestatico o un pattern di tossicità misto. ASAT, ALAT, gammaGT, bilirubina e fosfatasi alcalina devono essere monitorati a intervalli frequenti durante il trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza del ketoconazolo è stata valutata in base alla letteratura pubblicata e all'uso del ketoconazolo come trattamento antimicotico.

Le reazioni avverse elencate di seguito nella tabella 2 sono classificate per classe sistemico-organica. Le classi di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a

< 1/10), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: Incidenza di reazioni avverse e anomalie di laboratorio marcate riferite in letteratura in pazienti adulti e adolescenti

Classe sistemico-organica	Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non comune	Trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Condizioni allergiche inclusi shock anafilattico, reazione anafilattoide e reazione anafilattica e angioedema
<i>Patologie endocrine</i>	Comune	Insufficienza surrenalica
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non nota	Intolleranza all'alcool, anoressia, aumento dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non nota	Insomnia, nervosismo
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non comune Non nota	Cefalea, capogiro, sonnolenza Aumento della pressione endocranica (papilledema, fontanella sporgente), parestesie
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota	Fotofobia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota	Epistassi
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune Non nota	Nausea, dolore addominale, vomito, diarrea Dispepsia, flatulenza, alterazione del colore della lingua, bocca secca, disgeusia
<i>Patologie epatobiliari</i>	Molto comune Rara	Test di funzionalità epatica anormali Epatotossicità grave, inclusi ittero, epatite, necrosi epatica, cirrosi epatica, insufficienza epatica con casi che richiedono il trapianto o che portano al decesso
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune Non comune Non nota	Prurito, eruzione cutanea Orticaria, alopecia Fotosensibilità, eritema multiforme, dermatite, eritema, xeroderma
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Mialgia, artralgia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non nota	Disturbi mestruali, azoospermia, disfunzione erettile, ginecomastia

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune	Astenia
	Molto rara Non nota	Piressia Edema periferico, malessere, vampate di calore
<i>Esami diagnostici</i>	Molto comune Non comune Non nota	Enzimi epatici aumentati Conta delle piastrine diminuita Riduzione transitoria delle concentrazioni di testosterone

Descrizione di alcune reazioni avverse

Epatotossicità

L'epatotossicità grave causata dal trattamento con ketoconazolo è rara (1/15.000). È stato osservato prevalentemente un danno epatocellulare acuto, così come un danno di tipo colestatico o un pattern misto di tossicità. Sono stati riportati casi fatali, in particolare quando il trattamento è stato continuato nonostante l'innalzamento degli enzimi epatici. Sono stati osservati incrementi degli enzimi epatici ($\leq 5N$ e $> 5N$) in ~13,5% e ~2,5% dei pazienti rispettivamente, verificatisi con maggiore frequenza nei primi 6 mesi di trattamento. I livelli degli enzimi epatici sono rientrati nella norma entro 2-12 settimane dopo una riduzione della dose o l'interruzione del ketoconazolo. L'epatotossicità non sembra essere dose-dipendente. Prima di considerare la terapia con ketoconazolo, bisogna tenere conto di tutti i potenziali fattori associati di epatotossicità e della eventuale rilevazione di livelli di enzimi epatici anormali prima dell'inizio del trattamento con ketoconazolo. Il ketoconazolo non deve essere somministrato quando gli enzimi epatici sono superiori a 2 volte il limite superiore della norma o in associazione con altri medicinali epatotossici. Il monitoraggio degli enzimi epatici deve essere eseguito una volta alla settimana durante il primo mese di trattamento e in seguito con cadenza mensile per 6 mesi. Se si rileva un incremento degli enzimi epatici inferiore a 3 volte il limite superiore della norma, deve essere eseguito un monitoraggio più rigoroso della funzionalità epatica e la dose giornaliera deve essere ridotta di almeno 200 mg. In caso di incremento dei livelli di enzimi epatici superiore a 3 volte il limite superiore della norma, ketoconazolo deve essere interrotto immediatamente e non deve essere reintrodotta a causa del rischio di epatotossicità grave.

Insufficienza surrenalica

L'insufficienza surrenalica può verificarsi in pazienti che assumono ketoconazolo senza terapia sostitutiva dei corticosteroidi (regime con sola terapia soppressiva) o se la terapia sostitutiva con glucocorticoidi è insufficiente (per i pazienti trattati con regime combinato di terapia soppressiva e terapia sostitutiva). Monitorare e istruire i pazienti sui segni e sintomi associati all'ipocortisolismo (ad es. debolezza, affaticamento, anoressia, nausea, vomito, ipotensione, iperkaliemia, iponatriemia o ipoglicemia). L'insufficienza surrenalica può essere rilevata con la valutazione clinica periodica e il monitoraggio periodico dei livelli di cortisolo plasmatico/sierico o salivare. In caso di insufficienza surrenalica, il trattamento con Ketoconazole HRA deve essere temporaneamente sospeso oppure ridotto di dose e, se necessario, si deve aggiungere una terapia sostitutiva dei corticosteroidi.

Popolazione pediatrica

La frequenza dell'epatotossicità potrebbe essere superiore negli adolescenti rispetto agli adulti. In letteratura, due dei 24 pazienti pediatrici trattati con ketoconazolo hanno sviluppato epatotossicità grave. Una ragazza di 14 anni trattata per malattia di Cushing con ketoconazolo 200 mg due volte al giorno ha presentato un mese più tardi ittero, febbre, anoressia, nausea e vomito. Il ketoconazolo è stato interrotto, ma le sue condizioni sono deteriorate rapidamente e la paziente è deceduta. Una ragazza di 17 anni è stata trattata con ketoconazolo 1.200 mg/die per un carcinoma surrenalico con metastasi epatiche e ha presentato funzionalità epatica alterata a 22 giorni. Dopo l'interruzione del ketoconazolo, gli enzimi epatici sono rientrati nella norma entro 3 settimane (paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto per ketoconazolo. La dose massima usata per il trattamento della sindrome di Cushing è 1.600 mg/die.

In caso di sovradosaggio accidentale, il trattamento consiste in misure di supporto. Entro la prima ora dall'ingestione può essere eseguita la lavanda gastrica. Se ritenuto opportuno è possibile somministrare carbone attivo.

In presenza di segni suggestivi di insufficienza surrenalica, oltre alle misure generali per eliminare il medicinale e ridurre l'assorbimento, deve essere somministrata immediatamente una dose da 100 mg di idrocortisone, unitamente a infusioni di soluzione salina e glucosio. Sarà necessaria una stretta sorveglianza: monitorare per alcuni giorni pressione sanguigna ed equilibrio elettrolitico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati dell'imidazolo, codice ATC: J02AB02

Meccanismo d'azione

Il ketoconazolo è un inibitore della steroidogenesi. Il ketoconazolo è un derivato dell'imidazolo, un potente inibitore della sintesi del cortisolo grazie alla capacità di inibire diversi enzimi del citocromo P450 nelle ghiandole surrenaliche. Il ketoconazolo inibisce prevalentemente l'attività della 17 α -idrossilasi, ma inibisce anche le fasi di 11-idrossilazione e, a dosaggi più alti, l'enzima di clivaggio della catena laterale del colesterolo. Il ketoconazolo è quindi un inibitore della sintesi di cortisolo e aldosterone. Il ketoconazolo è inoltre un potente inibitore della sintesi degli androgeni, mediante inibizione dell'attività della C17-20 liasi nei surreni e anche nelle cellule di Leydig.

Oltre all'effetto di blocco surrenalico, ketoconazolo può avere effetti diretti anche sulle cellule tumorali corticotrope in pazienti con malattia di Cushing.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di ketoconazolo nel trattamento della sindrome di Cushing da tutte le cause sono state descritte in diversi studi retrospettivi pubblicati, revisioni dei dati e casi clinici. Il controllo dei livelli di cortisolo, nel siero/plasma o nelle urine, è stato usato per valutare l'efficacia del trattamento, unitamente alla valutazione dei sintomi clinici della sindrome di Cushing. Oltre 800 pazienti sono stati trattati con ketoconazolo, con durata e modalità di trattamento variabili. Circa 200 pazienti sono stati trattati per più di 6 mesi e alcuni di essi sono stati trattati per diversi anni.

I livelli di cortisolo libero urinario (UFC, urinary free cortisol) si sono normalizzati nel 50% circa dei pazienti che ricevevano ketoconazolo. Le percentuali di risposta variavano tra il 43% e l'80% a seconda degli studi e dei criteri di definizione della risposta. Circa il 75% dei pazienti ha ottenuto una riduzione superiore al 50% dei livelli di UFC durante il trattamento con ketoconazolo rispetto ai livelli di pre-trattamento.

Terapia di combinazione

Il ketoconazolo è stato usato come terapia medica unica e in combinazione con altri medicinali, prevalentemente metirapone, in pazienti con malattia più grave o in coloro che non rispondevano completamente a un singolo principio attivo, oppure nei pazienti che richiedevano una riduzione della dose di almeno uno dei medicinali per migliorare la tolleranza. Il ketoconazolo è stato usato anche con altre terapie, come la chirurgia e l'irradiazione dell'ipofisi. Complessivamente, ketoconazolo si è dimostrato un medicinale efficace per la normalizzazione dei livelli di cortisolo in tutte le cause alla base della sindrome di Cushing e, se tollerato, il trattamento con ketoconazolo può essere mantenuto per un lungo periodo.

Fenomeno della “fuga” (“escape”)

In circa il 10-15% dei pazienti trattati con ketoconazolo, si osserva un fenomeno della “fuga” (“escape”) che conferma la necessità del controllo clinico e biochimico a lungo termine di questi pazienti. Se si verifica tale fenomeno può essere necessario un ulteriore aumento della dose per mantenere i livelli di cortisolo nei limiti della norma.

Uso nella malattia di Cushing

Sono disponibili in letteratura i dati relativi a 535 pazienti con malattia di Cushing trattati con ketoconazolo, unitamente a 13 casi clinici individuali. In uno studio retrospettivo condotto in diversi centri francesi, 200 pazienti con malattia di Cushing sono stati seguiti tra il 1995 e il 2012. All’ultima visita, 78 pazienti (49,3%) sono risultati sotto controllo, 37 pazienti (23,4%) hanno mostrato un controllo parziale con una riduzione di almeno il 50% di UFC (senza normalizzazione) e 43 pazienti (27,2%) hanno mostrato livelli di UFC inalterati. All’ultimo controllo è stato riscontrato un miglioramento dei segni clinici in 74/134 pazienti (55,2%), dell’ipertensione in 36/90 pazienti (40%), dell’ipokaliemia in 10/26 pazienti (38,4%), e del diabete mellito in 23/39 pazienti (59%).

Uso nella sindrome da secrezione ectopica di ormone adrenocorticotropo (ACTH)

Sono stati valutati i dati relativi a 91 pazienti con sindrome da secrezione ectopica di ACTH trattati con ketoconazolo, unitamente a 18 casi clinici individuali. In uno studio canadese, su 12 pazienti valutabili (su un totale di 15), 10 hanno mostrato una riduzione dei livelli di cortisolo libero urinario, ma solo cinque hanno presentato una risoluzione completa con dosi di ketoconazolo da 400 mg/die a 1.200 mg/die. Si è verificato un miglioramento clinico dell’ipokaliemia, dell’alcalosi metabolica, del diabete mellito e dell’ipertensione anche in assenza di risposta ormonale completa.

Uso nella sindrome di Cushing ACTH-indipendente

Sono disponibili in letteratura i dati su 17 pazienti con tumori surrenalici e 2 pazienti con iperplasia adrenocorticale nodulare (NAH, nodular adrenocortical hyperplasia) primaria trattati con ketoconazolo, unitamente a 17 casi clinici individuali di pazienti con tumori benigni o maligni o NAH e 2 casi pediatrici con sindrome di McCune Albright. Nella maggior parte dei pazienti è stato notato un miglioramento clinico dei sintomi dopo l’inizio del trattamento. Tuttavia, nei pazienti con carcinoma surrenalico corticale, il miglioramento dell’ipercortisolismo con ketoconazolo è stato limitato in alcuni casi.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili in letteratura i dati su 24 pazienti pediatrici con sindrome di Cushing endogena trattati con ketoconazolo, di cui 16 di età superiore ai 12 anni e 8 di età inferiore ai 12 anni.

Il trattamento con ketoconazolo nei pazienti pediatrici ha consentito la normalizzazione dei livelli di cortisolo libero urinario e il miglioramento clinico, compreso il recupero del tasso di crescita e della funzione gonadica, la normalizzazione della pressione sanguigna, delle caratteristiche della sindrome di Cushing e della perdita di peso nella maggior parte dei casi. Le dosi usate negli adolescenti di età superiore ai 12 anni sono state simili a quelle impiegate nei pazienti adulti con sindrome di Cushing endogena.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il ketoconazolo è un principio attivo bibasico debole e richiede quindi acidità per la dissoluzione e l’assorbimento. Le concentrazioni plasmatiche di picco medie di circa 3,5 µg/ml si raggiungono entro 1-2 ore in seguito alla somministrazione orale di una dose singola da 200 mg assunta durante i pasti.

C_{max} e AUC aumentano più che proporzionalmente con la dose. Allo stato stazionario, sono state riportate concentrazioni di picco medie da 1,7 µg/ml a 15,6 µg/ml per dosi totali da 200 mg a 1.200 mg.

Distribuzione

In vitro, il legame con le proteine del plasma è del 99% circa, prevalentemente con la frazione albuminica. Il ketoconazolo si distribuisce ampiamente nei tessuti, ma solo una parte trascurabile raggiunge il liquido cerebrospinale.

Biotrasformazione

Il ketoconazolo è ampiamente metabolizzato in un gran numero di metaboliti inattivi. Gli studi *in vitro* hanno mostrato che CYP3A4 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo del ketoconazolo.

Le principali vie metaboliche identificate sono l'ossidazione e la degradazione degli anelli imidazolo e piperazina, la O-dealchilazione ossidativa e l'idrossilazione aromatica.

Il ketoconazolo è un inibitore potente di CYP3A4 e P-gp. Non è stato dimostrato che il ketoconazolo induca il proprio metabolismo.

Eliminazione

L'eliminazione plasmatica è bifasica, con un'emivita di 2 ore durante le prime 10 ore e in seguito di 8 ore. L'emivita del ketoconazolo aumenta con la dose e la durata del trattamento. A dosi > 400 mg/die, sono state riportate emivite da 3 a 10 ore. Circa il 13% della dose è escreto nelle urine, di cui il 2-4% come medicinale inalterato. La principale via di eliminazione è attraverso la bile nel tratto intestinale.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

In base ai pochi dati disponibili, i parametri farmacocinetici (AUC, C_{max} ed emivita) del ketoconazolo per dosi da 5 a 10 mg/kg/die, corrispondenti all'incirca a dosi giornaliere di 200-800 mg, sono simili nella popolazione pediatrica e adulta.

Insufficienza renale

La farmacocinetica del ketoconazolo non è risultata significativamente differente in pazienti con insufficienza renale rispetto ai soggetti sani.

Pazienti anziani

Non è stata eseguita alcuna valutazione formale degli effetti dell'età sulla farmacocinetica di ketoconazolo. Non vi sono dati che suggeriscono la necessità di un adeguamento specifico della dose in questa popolazione.

I dati *in vitro* indicano che il ketoconazolo è un potente inibitore di OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 e OCT2 e in misura minore di OAT1 e BSEP. Non è possibile escludere l'inibizione di questi diversi trasportatori a concentrazioni clinicamente rilevanti di ketoconazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo tossicologico del ketoconazolo è stato stabilito in base a studi di lungo termine nel ratto e nel cane.

Nel ratto sono stati riportati fragilità ossea e fratture delle zampe, non osservate in altre specie.

Compatibilmente con l'azione farmacologica del ketoconazolo, sono stati osservati effetti sui surreni e sulle gonadi nei ratti e nei cani.

Nel ratto e nel cane dopo la somministrazione ripetuta di ketoconazolo sono stati riportati innalzamenti degli enzimi epatici e alterazioni istologiche a carico del fegato che consistevano in un accumulo di lipofuscina negli epatociti correlato alla dose.

Gli studi elettrofisiologici hanno mostrato che il ketoconazolo inibisce il componente a rapida attivazione della corrente rettificante cardiaca ritardata del potassio, prolunga la durata del potenziale d'azione e può prolungare l'intervallo QT. Non sono state però registrate variazioni dell'ECG nei cani con dosi giornaliere fino a 40 mg/kg somministrate per 12 mesi.

Il ketoconazolo non è risultato genotossico *in vitro* e *in vivo*. Il potenziale genotossico non è stato però determinato adeguatamente per il regime di dosaggio proposto nel trattamento della sindrome di Cushing endogena. Il ketoconazolo non è cancerogeno.

Negli studi riproduttivi, il ketoconazolo ha influito negativamente sulla fertilità maschile e femminile. Dosi uguali o superiori a 25 mg/kg in ratti e cani maschi hanno causato anomalie degli spermatozoi e ridotto la

fertilità nei ratti. Il ketoconazolo a dosi fino a 40 mg/kg non ha avuto effetti sulla fertilità femminile nel ratto, mentre dosi uguali o superiori a 75 mg/kg hanno ridotto il tasso di gravidanza e il numero di siti di impianto. Dosi di 80 mg/kg e 160 mg/kg hanno inibito l'ovulazione nei ratti immaturi. Il ketoconazolo a dosi uguali o superiori a 40 mg/kg/die produce evidenze di embriotossicità e teratogenicità in ratti e conigli. Gli effetti teratogeni osservati sono stati prevalentemente anomalie scheletriche, come palatoschisi, brachidattilia, ectrodattilia e sindattilia. Il trattamento di ratti giovani per 30 giorni a partire da 21 giorni di età ha ritardato l'inizio della pubertà. Non possono essere esclusi effetti sulla riproduzione umana.

Studi su ³H-ketoconazolo in femmine di ratti e cavie gravide indicano che il ketoconazolo attraversa la placenta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Lattosio monoidrato
Povidone
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio da 10 compresse
Confezioni contenenti 60 compresse (6 blister da 10 compresse).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRE HRA PHARMA
200 avenue de Paris
92320 CHATILLON
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/965/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2014

Data del rinnovo più recente: <GG mese AAAA>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 avenue du Midi
63800 Courron d'Auvergne
Francia

o

Polfarmex S.A.
ul. Jozefow 9
99-300 Kutno
Polonia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS, Post Authorisation safety study): registro osservazionale multinazionale finalizzato alla raccolta di dati clinici su pazienti con sindrome di Cushing esposti a Ketoconazolo (usando preferibilmente, ove possibile, il Registro europeo per la sindrome di Cushing - ERCUSYN), per valutare gli schemi di utilizzo del medicinale e documentare la sicurezza (ad es. epatotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) e l'efficacia del ketoconazolo	Presentazione annuale

Agenzia Italiana del Farmaco