

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кетоконазол ДС

Регистрационный номер: ЛП-01171

Торговое наименование: Кетоконазол ДС

Международное непатентованное наименование: кетоконазол

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: кетоконазол – 200,0 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 40,0 мг, крахмал кукурузный - 25,0 мг, повидон - 12,5 мг, крахмал прежелатинизированный - 12,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 7,5 мг, магния стеарат - 5,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 10,0 мг.

Описание

Круглые, плоскоцилиндрической формы таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с риской с одной стороны и фасками с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: J02AB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Кетоконазол – производное имидазолдиаксолана. In vitro и in vivo кетоконазол активен в отношении следующих микроорганизмов: *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*.

Кетоконазол ингибирует биосинтез эргостерола, что приводит к изменению состава липидных компонентов мембраны грибов и нарушению проницаемости клеточной стенки грибов».

Фармакокинетика

Абсорбция

Кетоконазол представляет собой слабое двухосновное соединение, которое растворяется и абсорбируется в кислой среде. Биодоступность находится в прямой зависимости от величины принятой дозы. Максимальная средняя концентрация кетоконазола в плазме около 3,5 мкг/мл достигается через 1-2 часа после однократного перорального приема 200 мг препарата во время еды.

Биодоступность кетоконазола максимальна при его приеме с пищей. Абсорбция кетоконазола снижена у пациентов со сниженной кислотностью желудочного сока, например, принимающих антацидные препараты, такие как гидроксид алюминия, и антисекреторные препараты, такие как антагонисты H_2 -рецепторов и ингибиторы протонного насоса, а также у пациентов с ахлоргидрией, вызванной определенными заболеваниями (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Абсорбция кетоконазола натощак у таких пациентов увеличивается при приеме препарата с кислотосодержащими напитками.

Предварительный прием ингибитора протонного насоса омепразола снижал биодоступность однократной дозы 200 мг кетоконазола, принятой натощак до 17% от его биодоступности при приеме натощак без омепразола. При приеме кетоконазола с кислотосодержащими напитками и предварительном приеме омепразола биодоступность кетоконазола составляла 65% от его биодоступности при приеме натощак без сопутствующих препаратов.

Распределение

In vitro связывание с белками плазмы, главным образом с альбуминовой фракцией, составляет 99%. Кетоконазол широко распределяется в тканях и жидкостях организма, однако лишь незначительная часть препарата проникает в спинномозговую жидкость. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизм

После абсорбции из желудочно-кишечного тракта кетоконазол

метаболизируется в печени с образованием нескольких неактивных метаболитов. Исследования *in vitro* показали, что в метаболизме кетоконазола участвует изофермент CYP3A4. Главными путями метаболизма являются окисление и расщепление имидазольного и пиперазинового колец, окислительное O-деалкилирование и ароматическое гидроксирование. Кетоконазол не является индуктором собственного метаболизма. Является ингибитором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина.

Выведение

Выведение из плазмы является двухфазным: в течение первых 10 часов период полувыведения составляет 2 часа, а в последующем - 8 часов. Выводится в неизменном виде и в виде неактивных метаболитов. За 4 суток выводится 70% от принятой дозы. Примерно 57% принятой дозы выводится через кишечник. Около 13% дозы выводится почками, из которых от 2 до 4 % в неизменном виде.

Особые группы пациентов

Печеночная и почечная недостаточность

Фармакокинетические характеристики кетоконазола в целом незначительно отличаются у здоровых лиц и пациентов с печеночной или почечной недостаточностью.

Дети

Клинические данные о фармакокинетике кетоконазола у детей ограничены.

Показания к применению

Кетоконазол следует применять лишь при недоступности или непереносимости иной эффективной противогрибковой терапии, если ожидаемая польза превышает возможный риск применения.

Кетоконазол показан для лечения следующих системных грибковых инфекций у пациентов, у которых прочие методы терапии оказались неэффективными или непереносимыми: бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, хромомикоз и паракокцидиоидомикоз.

Применять кетоконазол при грибковом менингите не рекомендуется, поскольку кетоконазол мало проникает в спинномозговую жидкость.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кетоконазолу и другим компонентам препарата;
- Острые или хронические заболевания печени;
- Детский возраст до 3-х лет.
- Одновременное применение с рядом субстратов изоферментов CYP3A4, таких как дофетилид, хинидин, цизаприд и пимозид поскольку такое применение может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови, к увеличению или продлению как терапевтических, так и побочных эффектов и развитию потенциально опасного состояния, например к удлинению интервала QT и развитию желудочковых тахикардий (в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», представляющей потенциальную угрозу для жизни) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Кроме того противопоказано одновременное применение со следующими препаратами: метадон, дизопирамид, дронедазон, ранолазин, алколоиды спориньи (например дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин), иринотекан, луразидон; мидазоламом для перорального применения, алпразолам, триазолам; фелодипин, нисолдипин, ранолазин, толваптан, эплеренон, ловастатин, симвастатин, колхицин (при лечении пациентов с нарушениями функции печени и почек) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Печеночная недостаточность, ахлоргидрия, гипохлоргидрия, недостаточность

коры надпочечников и гипофиза, одновременный прием потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, алкоголизм, беременность, возраст старше 50 лет (женщины).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях на животных были установлены эмбриотоксические и тератогенные эффекты кетоконазола. Степень потенциального риска для человека неизвестна. Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. При беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Кетоконазол проникает в грудное молоко. При необходимости приема препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить;

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды (для улучшения всасывания препарата)

Взрослые.

По 1 таблетке один раз в день. Если при приеме указанной дозы улучшение не наступает, следует увеличить дозу до 2 таблеток один раз в день.

Дети старше 3-х лет.

- с массой тела от 15 до 30 кг – ½ таблетки (100 мг) один раз в день.
- с массой тела более 30 кг – дозы указанные для взрослых.

Средняя продолжительность лечения – 6 месяцев.

Побочное действие

В клинических исследованиях были выявлены следующие побочные реакции:

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны эндокринной системы: гинекомастия

Нарушения со стороны метаболизма и питания: непереносимость алкоголя, анорексия, гиперлипидемия, повышенные аппетита.

Нарушения психики: бессонница, нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезия, сонливость.

Нарушения со стороны органов чувств: фотофобия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическое снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, диарея, тошнота, запор, боль в животе, боли в верхней части живота, сухость во рту, изменение вкуса, диспепсия, метеоризм, изменение цвета языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, нарушение функции печени

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, кожная сыпь, дерматит, крапивница, кожный зуд, алопеция, сухость кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нарушение менструального цикла

Общие расстройства: астения, усталость, «приливы» крови, недомогание, гипертермия, озноб, периферический отек,

Лабораторные показатели: уменьшение числа тромбоцитов.

В пострегистрационном периоде были выявлены следующие побочные реакции:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические состояния, включая анафилактический шок, анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны эндокринной системы: надпочечниковая недостаточность.

Нарушения со стороны нервной системы: обратимое повышение

внутричерепного давления (например, отек дисков зрительных нервов, набухание родничка у детей младшего возраста).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: тяжелая гепатотоксичность, включая холестатический гепатит, гепатонекроз, цирроз печени, печеночная недостаточность (включая случаи трансплантации и смерти).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез, фоточувствительность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: эректильная дисфункция, азооспермия (при дозах превышающих терапевтические дозы 200 или 400 мг в день).

Передозировка

Симптомы

Наиболее частыми симптомами передозировки кетоконазола были: тошнота, утомляемость, сонливость, заторможенность, рвота, боль в животе, анорексия, потеря веса, потеря аппетита, гиперемия, повышенное потоотделение, отеки, гинекомастия, кожная сыпь, экзема, пурпура, дерматит, диарея, головная боль, дисгевзия, алопеция.

Лечение

Специфический антидот не известен. При передозировке в течение первого часа необходимо принять активированный уголь, при необходимости проводят промывание желудка. Симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В метаболизме кетоконазола принимает участие изофермент CYP3A4. На фармакокинетику кетоконазола могут влиять и другие вещества с таким же путем метаболизма или влияющие на активность цитохрома P450. Кетоконазол может влиять на фармакокинетику других веществ с таким же путем метаболизма, результатом этого может быть усиление или удлинение их

действия, в том числе и возможных побочных эффектов.

Изучение взаимодействия кетоконазола с другими лекарственными средствами проводилось только у взрослых. Значимость результатов этих исследований для детей неизвестна.

1. Препараты, способные снижать содержание кетоконазола в плазме крови.

Абсорбция кетоконазола снижается при одновременном приеме с антацидными препаратами, такими как гидроксид алюминия, и антисекреторными препаратами, такими как антагонисты H_2 -рецепторов и ингибиторы протонного насоса. При совместном применении необходимо соблюдать осторожность:

- В случае совместного применения с препаратами, снижающими кислотность желудочного сока, кетоконазол следует запивать кислыми напитками.
- Нейтрализующие кислоту препараты следует принимать, по крайней мере, за 1 час до или через 2 часа после приема кетоконазола.
- В случае комбинированной терапии необходим мониторинг противогрибковой активности с коррекцией дозы кетоконазола, если это потребуется.

В случае совместного применения кетоконазола с мощными индукторами изофермента CYP3A4 возможно снижение биодоступности кетоконазола в степени, достаточной для значительного снижения его эффективности. Такими лекарственными средствами, к примеру, являются: антибактериальные препараты (изониазид, рифабутин, рифампицин); противосудорожные препараты (карбамазепин), фенитоин; противовирусные препараты (эфавиренз, невирапин).

Таким образом, совместное применение мощных индукторов изофермента CYP3A4 с кетоконазолом не рекомендуется. В случае совместного применения

необходим мониторинг противогрибковой активности и повышение дозы кетоконазола, если потребуется.

2. Препараты, способные увеличивать концентрацию кетоконазола в плазме крови

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, противовирусные препараты, включающие ритонавир, усиленный ритонавиром дарунавир и усиленный ритонавиром фосампренавир) могут повышать биодоступность кетоконазола. Эти препараты следует применять с осторожностью в случае необходимости совместного применения с кетоконазолом в таблетках. Необходим мониторинг на предмет появления симптомов или жалоб на увеличение интенсивности или продолжительности фармакологических эффектов кетоконазола. При необходимости следует снизить дозу кетоконазола.

3. Препараты, концентрация в плазме крови которых может повышаться при одновременном приеме с кетоконазолом.

Кетоконазол способен ингибировать метаболизм препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, а также транспорт препаратов под действием Р-гликопротеина, что может приводить к увеличению концентрации этих препаратов и/или их метаболитов в плазме крови в случае совместного применения с кетоконазолом. Повышение концентрации в плазме крови может приводить к увеличению интенсивности или продолжительности терапевтических и/или неблагоприятных эффектов этих препаратов.

При применении кетоконазола может быть противопоказано применение препаратов приводящих к удлинению интервала QT и развитию желудочковых тахикардий (в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», представляющей потенциальную угрозу для жизни).

Класс препаратов	Противопоказаны	Не рекомендуется	Применять с осторожностью	Комментарии
	<p>Ни при каких обстоятельствах не применять этот препарат одновременно с кетоконазолом и в течение одной недели после отмены кетоконазола</p>	<p>Во время терапии кетоконазолом и в течение одной недели после отмены кетоконазола следует избегать применения этого препарата, за исключением случаев, когда польза от лечения превышает возможный риск возникновения побочных эффектов. Если совместного применения избежать невозможно, то рекомендуется клиническое наблюдение на предмет выявления признаков или</p>	<p>Рекомендуется клиническое наблюдение на предмет выявления признаков или симптомов увеличения интенсивности или продолжительности терапевтических эффектов или побочных эффектов, и при необходимости следует снизить дозу препарата, принимаемого одновременно с кетоконазолом или приостановить его применение. Когда это необходимо, следует измерять концентрацию препарата в плазме крови.</p>	

		<p>симптомов увеличения интенсивности или продолжительности терапевтических эффектов или побочных эффектов, и при необходимости следует снизить дозу препарата, принимаемого одновременно с кетоконазолом или приостановить его применение. Когда это необходимо, следует измерять концентрацию препарата в плазме крови.</p>		
Альфа-адреноблокатор		тамсулозин		
Наркотические анальгетики	метадон		алфентанил, бупренорфин (внутривенно и сублингвально), фентанил, оксикодон,	Метадон: потенциальное повышение концентрации метадона в плазме крови, при одновременном применении с

			суфентанил	<p>кетоконазолом может увеличить риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая удлинение интервала QT и развитие желудочковых тахиаритмий (в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»), нарушений со стороны органов дыхания или угнетение центральной нервной системы.</p> <p>Фентанил: потенциальное повышение концентрации в плазме крови фентанила при одновременном применении с кетоконазолом увеличивает риск развития потенциально смертельных побочных эффектов со стороны органов дыхания.</p> <p>Суфентанил: Данные фармакокинетического взаимодействия с кетоконазолом у человека</p>
--	--	--	------------	--

				отсутствуют. Данные полученные in vitro свидетельствуют о том, что суфентанил метаболизируется изоферментом CYP3A4 и поэтому возможно потенциальное повышенные концентрации суфентанила в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом.
антиаритмики	дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин		дигоксин	Дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин: потенциальное повышение концентрации этих препаратов в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая удлинение интервала QT. Дигоксин: сообщалось о случаях повышения концентрации дигоксина в

				плазме крови. Не ясно, было ли это связано с одновременном применении с кетоконазолом. Поэтому, желательно контролировать концентрацию дигоксина у пациентов, получающих кетоконазол.
Антибактериальные препараты		рифабутин	телитромицин	Рифабутин: см. также в подразделе «Препараты, способные снижать концентрацию кетоконазола в плазме крови». Телитромицин: при одновременном применении с кетоконазолом C _{max} телитромицина увеличивается на 51% и AUC на 95%.
Антикоагулянты и антиагреганты		ривароксабан	цилостазол, непрямые антикоагулянты (производные кумарина) дабигатран	Цилостазол: Одновременное применение разовых доз: цилостазола 100 мг и 400 мг кетоконазола увеличивает примерно в 2 раза концентрацию цилостазола

				<p>и увеличивает/уменьшает концентрации активных метаболитов цилостазола.</p> <p>Производные кумарина: кетоконазол может усиливать антикоагулянтный эффект производных кумарина. Рекомендуется контроль показателей свертываемости крови.</p> <p>Дабигатран: у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 50 мл/мин до \leq 80 мл/мин), при одновременном применении с кетоконазолом рассмотреть возможность снижения дозы дабигатрана до 75 мг 2 раза в день.</p>
Противосудорожные препараты		карбамазепин		<p>Карбамазепин: исследования in vivo показали увеличение концентрации карбамазепина в плазме крови у пациентов,</p>

				получающих одновременно кетоконазол. Кроме того, может быть снижена биодоступность кетоконазола.
Гипогликемическое средство			репаглинид, саксаглиптин	
Антигельминтное и противопротозойное средство			празиквантел	
Противомигренозное средство	алкалоиды спорыньи, например, дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин		элетриптан	Алкалоиды спорыньи: потенциальное повышение концентрации алкалоидов спорыньи в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск эрготизма, что потенциально может привести к церебральной ишемии и/или ишемии конечности. Элетриптан: элетриптан следует применять с осторожностью с кетоконазолом, и, в частности, не следует

				назначать в течение, по крайней мере, 72 часов после окончания терапии кетоконазолом.
Противо-опухолевые средства	иринотекан	дазатиниб, нилотиниб, трабектедин	бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иматиниб, иксабепилон, паклитаксел, триметрекسات, алкалоиды Барвинка розового	Иринотекан: потенциальное повышение концентрации иринотекана в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск потенциально смертельных побочных эффектов. Доцетаксел: в присутствии кетоконазола, клиренс доцетаксела у онкологических пациентов может снижаться на 50%.
Антипсихотические, анксиолитические и снотворные средства	алпразолам, луразидон, мидазолам (перорально), пимозид, триазолам		арипипразол, буспирон, галоперидол, мидазолам (внутривенно), кветиапин, рамелтеон, рisperидон	Алпразолам, мидазолам (перорально), триазолам: одновременное применение с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови этих препаратов в несколько раз. Это может увеличивать и продлевать

				<p>снотворные и седативные эффекты, особенно при многократном дозировании или при длительном приеме этих препаратов.</p> <p>Пимозид: потенциальное повышение концентрации пимозида в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая удлинение интервала QT и развитие желудочковых тахикардий (в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»).</p> <p>Арипипразол: совместное применение кетоконазола (200 мг/сут в течение 14 дней) с разовой дозой (15 мг) арипипразола увеличило AUC арипипразола и его активного метаболита на</p>
--	--	--	--	---

				63% и 77%, соответственно. Эффект более высокой дозы кетоконазола (400 мг/сут) не был изучен. При одновременном применении арипипразола с кетоконазолом, доза арипипразола должна быть уменьшена до половины рекомендованной дозы. Буспирон: кетоконазол, как ожидается, ингибирует метаболизм буспирона и повышает концентрацию буспирона в плазме крови. Рекомендуется снижение дозы буспирона.
Противо-вирусное средство			индинавир, маравирик, саквинавир	
Бета-адреноблокатор			надолол	
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов	фелодипин, нисолдипин		прочие блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, веропамил	Блокаторы «медленных» кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может увеличиваться при

				<p>одновременном применении кетоконазола. Потенциальное повышение концентрации блокаторов «медленных» кальциевых каналов при одновременном применении кетоконазола может увеличить риск отека и застойной сердечной недостаточности.</p> <p>Блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда: Одновременное применение с кетоконазолом может вызвать увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови в несколько раз.</p>
Сердечно-сосудистые средства различных групп	ранолазин		алискирен, бозентан	<p>Ранолазин: потенциальное повышение концентрации ранолазина в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск серьезных</p>

				сердечно-сосудистых осложнений, включая удлинение интервала QT. Бозентан: одновременное применение бозентана 125 мг 2 раза в день и кетоконазола, приводит к повышению концентрации бозентана в плазме крови примерно в 2 раза у здоровых добровольцев. Никакой коррекции дозы бозентана не требуется, но рекомендуется клиническое наблюдение на предмет выявления признаков или симптомов увеличения интенсивности или продолжительности терапевтических эффектов или побочных эффектов бозентана.
Диуретики	эплеренон			Потенциальное повышение концентрации эплеренона в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может

				увеличить риск развития гиперкалиемии и артериальной гипотензии.
Желудочно-кишечные средства	цизаприд		аппетитант	Цизаприд: кетоконазол при приеме внутрь ингибирует метаболизм цизаприда, что приводит в средней к увеличению AUC цизаприда в 8 раз, что может привести к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям, включая удлинение интервала QT и развитие желудочковых тахикардий (в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»).
Иммуно-депрессанты		эверолимус, сиролимус, темсиролимус	будесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, такролимус	Сиролимус: применение кетоконазола 200 мг в день в течение 10 дней и одной дозы сиролимуса (5 мг) увеличивало C _{max} и AUC сиролимуса в 4,3 раза и 10,9 раза соответственно у 23 здоровых добровольцев. Флутиказон: одновременное применение

				флутиказона и кетоконазола не рекомендуется, если потенциальная польза для пациента перевешивает риск развития системных побочных эффектов глюкокортикостероидов.
Гиполипидемическое средство	ловастатин, симвастатин		аторвастатин	Потенциальное повышение концентрации аторвастатина, ловастатина и симвастатина в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом, может увеличить риск поражения скелетных мышц, включая рабдомиолиз.
Бета2 – адрено-миметики		салметерол		
Урологические средства			фезотеродин, силденафил, солифенацин, тадалафил, толтеродин, варденафил	Варденафил: при одновременном применении с кетоконазолом доза варденафила в 5 мг не должна быть превышена.
Прочие	колхицин (при лечении пациентов с нарушениями	колхицин	алкоголь, цинакальцет	Колхицин: потенциальное повышение концентрации колхицина в плазме крови

	<p>функции печени и почек), толваптан</p>			<p>при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск развития потенциально смертельных побочных эффектов.</p> <p>Толваптан: при одновременном применении кетоконазола (200 мг) и толваптана, приводило к увеличению экспозиции толваптана в 5 раз. Дозы для обеспечения безопасного применения толваптана одновременно с кетоконазолом не определены.</p> <p>Алкоголь: сообщалось о дисульфирам-подобной реакции на алкоголь, которая характеризуется «приливами», сыпью, периферическими отеками, тошнотой и головной болью. Все симптомы полностью исчезают в течение нескольких часов.</p>
--	---	--	--	---

Особые указания

Из-за риска гепатотоксичности кетоконазол следует применять только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск, принимая во внимание наличие других эффективных противогрибковых средств. Перед началом лечения необходимо оценить функцию печени для исключения острых или хронических заболеваний. Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, функциональное состояние печени и почек у пациентов для того, чтобы не пропустить первые признаки гепатотоксичности. На фоне приема пероральных форм кетоконазола сообщалось о редких случаях возникновения гепатотоксичности, включая случаи с летальным исходом или случаи, требующие пересадки печени. Изменения состояния печени наблюдались у пациентов при применении кетоконазола в высоких дозах коротким курсом, так и при применении терапевтических доз длительное время. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию кетоконазолом. В случае выявления нарушений функции печени лечение прекращают. Очень важно ознакомить пациента, которому необходимо длительное лечение кетоконазолом с симптомами заболеваний печени (повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, потемнение мочи, обесцвечивание кала, желтуха). В случае появления симптомов гепатита или если функциональные печеночные тесты подтверждают заболевание печени, лечение должно быть немедленно прекращено.

У женщин старше 50 лет, при наличии заболеваний печени в анамнезе, при лекарственной непереносимости, приеме гепатотоксических лекарственных средств, а также, если длительность лечения кетоконазолом превышает 2 недели, необходимо контролировать функцию печени до начала лечения, через 2 недели лечения и затем ежемесячно т.к. у этих категорий пациентов риск токсического действия препарата на печень увеличивается.

Необходимо оценивать соотношение ожидаемой пользы и возможного риска в случае применения при не угрожающих жизни заболеваниях, требующих длительного лечения.

При применении кетоназола в дозе 400 мг и более было обнаружено снижение “кортизолового ответа” на стимуляцию адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ). По этой причине следует контролировать функцию надпочечников у пациентов с недостаточностью надпочечников или с пограничными состояниями, а также у пациентов, подвергающихся значительным стрессовым воздействиям (обширные хирургические вмешательства и др.)

Абсорбция кетоназола ухудшается при понижении кислотности желудочного сока. Пациентам, принимающим лекарственные средства, подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке желательно принимать кетоназол с кислыми напитками.

Кетоназол с осторожностью назначают лицам, злоупотребляющим алкоголем, т.к. при одновременном приеме препарата с алкоголем может возникать дисульфирам-подобная реакция, характеризующаяся «приливами», сыпью, отеками, тошнотой и головной болью.

Гиперчувствительность к кетоназолу в анамнезе является противопоказанием для применения.

Одновременное применение с рядом субстратов изоферментов CYP3A4, таких как дофетилид, хинидин, цизаприд, пимозид, метадон, дизопирамид, дронедазон и ранолазин, поскольку такое применение может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови, к увеличению или продлению как терапевтических, так и побочных эффектов и развитию потенциально опасных состояний, например к удлинению интервала QT и развитию желудочковых тахикардий (в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», представляющей потенциальную угрозу для жизни).

Совместное применение кетоназола с мидазоламом, триазоламом или алпразоламом приводит к повышению концентрации в плазме этих препаратов. Это

может увеличивать и продлевать седативное действие этих препаратов, особенно при повторном или при длительном применении.

При одновременном применении с кетоконазолом аторвастатина, ловастатина и симвастатина возможно повышение концентрации в плазме крови этих препаратов, что может увеличить риск поражения скелетных мышц, включая рабдомиолиз.

В клинических исследованиях было установлено, что кетоконазол может снижать концентрацию тестостерона. Клиническими проявлениями могут быть гинекомастия, импотенция и олигоспермия. Пациенты должны быть проинформированы о возможном действии кетоконазола.

Применение кетоконазола у детей не рекомендуется и допускается лишь в отсутствие иной альтернативы.

Препараты, которые противопоказаны или не рекомендуется применять или следует применять с осторожностью перечислены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Исследований о влиянии кетоконазола на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки 200 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или из фольги алюминиевой, ламинированной ориентированной полиамидной пленкой и поливинилхлоридной пленкой и фольги алюминиевой. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия

142103, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2,

тел.: +7 (495) 642-05-42, факс: +7 (495) 642-05-43, e-mail: zio@zio-zdorovie.ru.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «Доминанта-Сервис», Россия

142100, Московская область, г. Подольск, ул. Комсомольская, д. 1, литера Щ,

пом. 223, тел.: +7 (495) 580 30 60, e-mail: sekretar@dn-serv.ru

Организации, принимающие претензии потребителей:

1. АО «Доминанта-Сервис», Россия

142100, Московская область, г. Подольск, ул. Комсомольская, д. 1, литера Щ,

пом. 223, тел.: +7 (495) 580 30 60, e-mail: sekretar@dn-serv.ru

2. АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора», Россия

127051, г. Москва, Малая Сухаревская пл., д. 2., стр. 2, тел.: 8 800 777 86 04,

сайт: www.drugsafety.ru

3. ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия

142103, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2, тел.: +7

(495) 642-05-42, факс: +7 (495) 642-05-43, e-mail: zio@zio-zdorovie.ru, сайт:

www.zio-zdorovie.ru (раздел «Потребителю»).