

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Микозорал, 200 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кетоконазол.

Каждая таблетка содержит 200 мг кетоконазола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или белого с кремоватым или сероватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. Допускается наличие «мраморности».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Микозорал показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет.

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,
- паракокцидиоидомикоз.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

По 1 таблетке (200 мг) один раз в день. Если при приеме указанной дозы улучшение состояния не наступает, следует увеличить дозу до 2 таблеток (400 мг) один раз в день.

Дети

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.

Способ применения

Микозорал следует принимать внутрь, для улучшения всасывания препарата – во время еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кетоконазолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- острые или хронические заболевания печени;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3-х лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- 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 по типу «пируэт», представляющей потенциальную угрозу для жизни) (см. разделы 4.4 и 4.5). Кроме того, следующие препараты противопоказаны: метадон, дизопирамид, дронедазон, ранолазин, алкалоиды спорыньи (например дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэрготрин), иринотекан, луразидон; мидазолам для перорального применения, алпразолам, триазолам; фелодипин, нисолдипин, ранолазин, толваптан, эплеренон, ловастатин, симвастатин, колхицин (при лечении больных с нарушениями функции печени и почек) (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При следующих состояниях препарат следует принимать с осторожностью: печеночная недостаточность, ахлоргидрия, гипохлоргидрия, недостаточность коры надпочечников и гипофиза, одновременный прием потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, алкоголизм, беременность, возраст старше 50 лет (женщины).

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 (рекомендован еженедельный контроль уровня «печеночных» трансаминаз во время лечения) 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 как при применении кетоконазола в высоких дозах коротким курсом, так и при применении терапевтических доз длительное время. Симптомы гепатотоксичности наблюдались при средней продолжительности терапии около 4 недель, но, также, у некоторых пациентов, отмечались уже через 3 дня после начала лечения. Случаи были зарегистрированы в основном у пациентов, которые получали терапию кетоконазолом при онихомикозе, кожных дерматофитных инфекциях или инфекциях, вызванных грибами рода *Candida*. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию кетоконазолом. В случае выявления нарушений функции печени лечение прекращают. Обычно, но не всегда, нарушения функции печени носят обратимый характер. Очень важно ознакомить пациента, которому необходимо длительное лечение кетоконазолом, с симптомами заболеваний печени (повышенная утомляемость, слабость, тошнота/рвота, 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.

Если лечение кожных поражений проводилось глюкокортикостероидами, то кетоконазол назначают не ранее чем через 2 недели после их отмены.

Таблетки кетоконазола не показаны для лечения онихомикоза, кожных дерматофитных инфекций или инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. Применение кетоконазола возможно только в тех случаях, когда другая эффективная противогрибковая терапия недоступна или не переносится пациентом и преимущества лечения кетоконазолом превосходят возможные риски.

Инфекции ЦНС – кетоконазол плохо проникает в цереброспинальную жидкость и не рекомендуется для лечения грибкового менингита.

При применении кетоконазола 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 (интенсивная терапия, обширные хирургические вмешательства и др.). После прекращения лечения функция надпочечников возвращается к исходному уровню.

Абсорбция кетоконазола ухудшается при понижении кислотности желудочного сока. Пациентам, принимающим лекарственные средства, подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке, желательно принимать кетоконазол с кислыми напитками. Необходимо избегать одновременного использования препаратов, снижающих кислотность желудочного сока (например, ингибиторов протонного насоса, антацидных препаратов, антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов), следует принимать их за 1 час до или не ранее, чем через 2 часа после приема кетоконазола. У больных с ахлоргидрией или гипохлоргидрией из-за непредсказуемого снижения степени всасывания кетоконазол может оказаться малоэффективным при пероральном приеме.

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

Гиперчувствительность к кетоконазолу в анамнезе является противопоказанием для его применения. Были зарегистрированы случаи реакций гиперчувствительности (включая редкие случаи анафилаксии), некоторые из которых произошли после приема первой дозы кетоконазола.

Одновременное применение с рядом субстратов изоферментов CYP3A4, таких как дофетилид, хинидин, цизаприд, пимозид, метадон, дизопирамид, дронедазон и ранолазин, противопоказано, 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 кетоконазола с мидазоламом, триазоламом или алпразоламом приводит к повышению концентрации в плазме крови этих препаратов. Это может увеличивать и продлевать седативное действие этих препаратов, особенно при повторном или при длительном применении. Совместное применение с этими препаратами противопоказано.

При одновременном применении с кетоконазолом ингибиторов ГМГ-КоА- редуктазы, например, аторвастатина, ловастатина и симвастатина возможно повышение концентрации в плазме крови этих препаратов, что может увеличить риск поражения скелетных мышц, включая рабдомиолиз. Совместное применение с этими препаратами противопоказано.

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.

Рак предстательной железы: в европейских клинических исследованиях с участием мужчин с метастатическим раком предстательной железы сообщалось о нескольких случаях смерти участников исследования в течение 14 дней после начала приема высокой дозы кетоконазола (1200 мг в день); причинно-следственной связи установлено не было.

Хрупкость костей: в исследованиях на животных при приеме высоких доз кетоконазола: наблюдалось повышение хрупкости костной ткани со случаями переломов. В связи с этим, тщательный подбор дозы может быть целесообразным для пациентов, подверженных ломкости костей (например, женщины в постменопаузе, пожилые люди).

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 4.5.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

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 H₂-рецепторов гистамина 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 (эфаверенз, 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, антивирусные 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).

Взаимодействие с отдельными группами лекарственных препаратов

Альфа-адреноблокаторы:

Алфузозин, тамсулозин – одновременное применение не рекомендуется. Кетоконазол может повышать концентрацию альфа-адреноблокаторов в сыворотке крови.

Наркотические анальгетики:

Метадон – одновременное применение противопоказано. Потенциальное повышение концентрации метадона 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»), нарушений со стороны органов дыхания или угнетение центральной нервной системы.

Алфентанил, бупренорфин (внутривенно и сублингвально), оксикодон – применять с осторожностью. Когда это необходимо, следует измерять концентрацию препарата в плазме крови.

Фентанил – возможно потенциальное повышение концентрации в плазме крови фентанила. При одновременном применении с кетоконазолом увеличивает риск развития потенциально смертельных побочных эффектов со стороны органов дыхания.

Суфентанил – данные фармакокинетического взаимодействия с кетоконазолом у человека отсутствуют. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что суфентанил метаболизируется изоферментом CYP3A4, и поэтому возможно потенциальное повышение концентрации суфентанила в плазме крови при одновременном применении с

кетоконазолом.

Антиаритмические препараты:

Дизопирамид, дофетилид, дронедазон, хинидин – одновременное применение противопоказано. 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 – применять с осторожностью. Сообщалось о случаях повышения концентрации дигоксина в плазме крови. Не ясно, было ли это связано с одновременным применением с кетоконазолом. Поэтому, желательно контролировать концентрацию дигоксина у пациентов, получающих кетоконазол.

Антибактериальные препараты:

Рифабутин, изониазид – одновременное применение не рекомендуется. Могут снижать сывороточную концентрацию кетоконазола.

Телитромицин – при одновременном применении с кетоконазолом C_{max} телитромицина увеличивается на 51 % и AUC на 95 %.

Антикоагулянты и антиагреганты:

Ривароксабан – одновременное применение не рекомендуется.

Цилостазол – применять с осторожностью. Одновременное применение разовых доз цилостазола 100 мг и 400 мг кетоконазола увеличивает примерно в 2 раза концентрацию цилостазола и увеличивает/уменьшает концентрации активных метаболитов цилостазола.

Непрямые антикоагулянты (производные кумарина) – кетоконазол может усиливать антикоагулянтный эффект производных кумарина. Рекомендуется контроль показателей свертываемости крови.

Дабигатран – применять с осторожностью. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина от 50 мл/мин до ≤ 80 мл/мин), при одновременном применении с кетоконазолом необходимо рассмотреть возможность снижения дозы дабигатрана до 75 мг 2 раза в день.

Противосудорожные препараты:

Карбамазепин – одновременное применение не рекомендуется. Исследования *in vivo* показали увеличение концентрации карбамазепина в плазме крови у пациентов, получающих одновременно кетоконазол. Кроме того, может быть снижена биодоступность кетоконазола.

Гипогликемические средства:

Репаглинид, саксаглиптин – применять с осторожностью. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию гипогликемических препаратов.

Антигельминтные и противопаразитарные средства:

Празиквантел – применять с осторожностью.

Противомигренозные средства:

Алкалоиды спорыньи, например, диgidроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэрготамин – одновременное применение противопоказано. 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 – следует применять с осторожностью и, в частности, не следует назначать в течение, по крайней мере, 72 часов после окончания терапии кетоконазолом.

Противоопухолевые средства:

Иринотекан – одновременное применение противопоказано. Возможно повышение концентрации иринотекана в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом, что может увеличить риск потенциально смертельных побочных эффектов.

Дазатиниб, нилотиниб, трабектедин – одновременное применение не рекомендуется.

Бортезомиб, бусульфан, эрлотиниб, иматиниб, иксабепилон, паклитаксел, триметрексат, алкалоиды Барвинка розового – применять с осторожностью.

Доцетаксел – применять с осторожностью. В присутствии кетоконазола, клиренс доцетаксела у онкологических пациентов может снижаться.

Антипсихотические, анксиолитические и снотворные средства:

Алпразолам, мидазолам (перорально), триаололам – одновременное применение противопоказано и может вызвать повышение концентрации в плазме крови этих препаратов в несколько раз, и, как следствие, увеличивать и продлевать снотворные и седативные эффекты, особенно при многократном дозировании или при длительном приеме этих препаратов.

Луразидон – одновременное применение противопоказано.

Пимозид – одновременное применение противопоказано. Возможно повышение концентрации пимозида в плазме крови, что может увеличить риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая удлинение интервала QT и развитие желудочковых тахикардий (в т. ч. полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»).

Арипипразол – применять с осторожностью. Совместное применение кетоконазола (200 мг/сут в течение 14 дней) с разовой дозой (15 мг) арипипразола увеличивало AUC арипипразола и его активного метаболита на 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 – применять с осторожностью. Кетоконазол, как ожидается, ингибирует метаболизм буспилона и повышает концентрацию буспилона в плазме крови. Рекомендуется снижение дозы буспилона.

Галоперидол, мидазолам (внутривенно), кветиапин, рамелтеон, рисперидон – применять с осторожностью.

Противовирусные средства: применять с осторожностью.

Индинавир – кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию индинавира. Индинавир может повышать сывороточную концентрацию кетоконазола. При применении с кетоконазолом необходимо уменьшить обычную дозу индинавира для взрослых до 600 мг каждые 8 часов.

Маравирок – кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию маравирока. При одновременном применении необходимо уменьшить дозу маравирока для взрослых до 150 мг два раза в сутки. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин применять маравирок одновременно с кетоконазолом нельзя.

Саквинавир – может повышать сывороточную концентрацию кетоконазола. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию саквинавира. Пациентам, получающим саквинавир, необходимо ограничить максимальную дозу кетоконазола для взрослых до 200 мг/сут.

Бета-адреноблокаторы:

Надолол – применять с осторожностью.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов:

Фелодипин, нисолдипин – одновременное применение противопоказано. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию данных препаратов. Потенциальное повышение концентрации блокаторов «медленных» кальциевых каналов при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск отека и застойной сердечной недостаточности. При одновременном применении с кетоконазолом могут оказывать отрицательный инотропный эффект.

Прочие блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, веропамил – применять с осторожностью, одновременное применение с кетоконазолом может вызвать увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови в несколько раз.

Сердечно – сосудистые средства различных групп:

Ранолазин – одновременное применение противопоказано, потенциальное повышение концентрации ранолазина в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, включая удлинение

интервала QT.

Алискирен – применять с осторожностью, кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию алискирена.

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 – одновременное применение противопоказано, потенциальное повышение концентрации эплеренона в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск развития гиперкалиемии и артериальной гипотензии.

Желудочно – кишечные лекарственные средства:

Цизаприд – одновременное применение противопоказано, кетоконазол при приеме внутрь ингибирует метаболизм цизаприда, что приводит в среднем 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»).

Апрепитант – применять с осторожностью, кетоконазол может приводить к повышению сывороточной концентрации апрепитанта.

Иммунодепрессанты:

Эверолимус, темсиролимус – одновременное применение не рекомендуется.

Сиролимус – одновременное применение не рекомендуется, 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 раз соответственно у 23 здоровых добровольцев.

Будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, метилпреднизолон, такролимус – применять с осторожностью. При совместном применении рекомендуется клиническое наблюдение на предмет выявления признаков или симптомов увеличения интенсивности или продолжительности терапевтических эффектов или побочных эффектов.

Флутиказон – одновременное применение флутиказона и кетоконазола не рекомендуется, если риск развития системных побочных эффектов глюкокортикостероидов перевешивает потенциальную пользу для пациента.

Гиполипидемические средства:

Аторвастатин – применять с осторожностью.

Ловастатин, симвастатин – одновременное применение противопоказано.

Возможно потенциальное повышение концентрации аторвастатина, ловастатина и симвастатина в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом, что может увеличить риск поражения скелетных мышц, включая рабдомиолиз.

Бета2 – адреномиметики:

Салметерол – одновременное применение не рекомендуется. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию салметерола.

Урологические средства:

Фезотеродин – применять с осторожностью. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию активного(-ых) метаболита(-ов) фезотеродина. Следует избегать применения фезотеродина в дозах, превышающих 4 мг в сутки.

Толтеродин – применять с осторожностью. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию толтеродин. При совместном применении с кетоконазолом максимальная доза толтеродин для взрослых составляет 2 мг/сутки.

Варденафил – применять с осторожностью. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию варденафила. Дозу варденафила необходимо ограничить до максимальной дозы 5 мг в сутки у пациентов, получающих кетоконазол 200 мг/сутки и максимальной дозы 2,5 мг в сутки у пациентов, получающих кетоконазол 400 мг/сутки.

Тадалафил – применять с осторожностью. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию тадалафила.

Силденафил – применять с осторожностью. Кетоконазол может повышать сывороточную концентрацию силденафила. При совместном применении рекомендуется исходная доза силденафила 25 мг.

Солифенацин – применять с осторожностью.

Прочие лекарственные средства:

Колхицин (при лечении пациентов с нарушениями функции печени и почек) – одновременное применение противопоказано.

Колхицин (при лечении пациентов без нарушений функции печени и почек) – одновременное применение не рекомендуется. Потенциальное повышение концентрации колхицина в плазме крови при одновременном применении с кетоконазолом может увеличить риск развития потенциально смертельных побочных эффектов.

Толваптан – одновременное применение противопоказано. Одновременное применение кетоконазола (200 мг) и толваптана, приводило к увеличению экспозиции толваптана в 5 раз. Дозы для обеспечения безопасного применения толваптана одновременно с кетоконазолом не определены.

Алкоголь – применять с осторожностью. Сообщалось о дисульфирам-подобной реакции на алкоголь, которая характеризуется «приливами», кожной сыпью, периферическими отеками, тошнотой и головной болью. Все симптомы полностью исчезают в течение нескольких часов.

Цинакальцет – применять с осторожностью.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

В клинических исследованиях были выявлены следующие побочные реакции:

Частота возникновения побочных реакций определена не всегда.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактикоидные реакции.

Нарушения со стороны эндокринной системы: гинекомастия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: непереносимость алкоголя, анорексия, гиперлипидемия, повышение аппетита, снижение аппетита.

Нарушения психики: бессонница, нервозность.

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

Нарушения со стороны органа зрения: фотофобия.

Нарушения со стороны сосудов: 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: токсический гепатит (повышение активности «печеночных» трансаминаз или щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия), гепатит, желтуха, нарушение функции печени.

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

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

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нарушение менструального цикла, снижение либидо у мужчин, олигоспермия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, усталость, приступообразные ощущения жара («приливы»), недомогание, гипертермия, озноб, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: уменьшение числа тромбоцитов.

В пострегистрационном периоде были выявлены следующие побочные реакции:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения.

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

Нарушения со стороны эндокринной системы: надпочечниковая недостаточность, снижение уровня тестостерона в плазме крови (при приеме дозы до 800 мг/день, нормализуется менее чем через 24 ч после приема).

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, обратимое повышение внутричерепного давления (например, отек дисков зрительных нервов, набухание родничка у детей младшего возраста).

Нарушения психики: депрессия, суицидальные тенденции.

Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT на ЭКГ.

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, миопатия, рабдомиолиз (возможен при совместном применении с аторвастатином, ловастатином, симвастатином).

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

Лабораторные и инструментальные данные: гипертриглицеридемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7(495) 698-15-73

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru//people>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные имидазола.

Код АТХ: J02AB02.

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Кетоконазол представляет собой слабое двухосновное соединение, которое растворяется и абсорбируется в кислой среде. Максимальная средняя концентрация кетоконазола в плазме 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 4.4 и 4.5). 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.

Биотрансформация

После абсорбции из желудочно-кишечного тракта кетоконазол метаболизируется в печени в несколько 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 О-деалкилирование и ароматическое гидроксирование. Кетоконазол не является индуктором собственного метаболизма. Является ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Элиминация

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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Печеночная недостаточность

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

Почечная недостаточность

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

Дети

Клинические данные о фармакокинетике кетоконазола у детей ограничены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал картофельный

Повидон (тип K25)

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Микозарал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>