

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Кетоконазол ДС, 200 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кетоконазол.

В 1 таблетке содержится: 200 мг кетоконазола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

Препарат Кетоконазол ДС показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет 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 один раз в день. Если при приеме указанной дозы улучшения не наступает, следует увеличить дозу до 2 таблеток один раз в день. Средняя продолжительность лечения – 6 месяцев.

Дети

От 0 до 3 лет

Безопасность и эффективность применения препарата у детей от 0 до 3 лет не установлены, в связи с этим использовать препарата у данной категории пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.3).

От 3 до 18 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.

Способ применения

Внутрь, во время еды (для улучшения всасывания препарата).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к кетоконазолу или к любому из вспомогательных веществ;
- 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, алкалоиды спорыньи (например, дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин), иринотекан, луразидон; мидазолам 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Кетоконазол ДС, таблетки следует применять с осторожностью при печеночной недостаточности, ахлоргидрии, гипохлоргидрии, недостаточности коры надпочечников и гипопиза, одновременно с приемом потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, при алкоголизме, в период беременности, в возрасте 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 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 наблюдалось 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 препарата Кетоконазол ДС 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 кетоконазола ухудшается при понижении кислотности желудочного сока. Пациентам, принимающим лекарственные средства, подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке, желательно принимать кетоконазол с кислыми напитками.

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

Гиперчувствительность к кетоконазолу в анамнезе является противопоказанием для применения.

Одновременное применение кетоконазола 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 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 4.5

Вспомогательные вещества

Препарат Кетоконазол ДС содержит лактозы моногидрат, данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препарат Кетоконазол ДС содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными продуктами 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 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).

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 том числе 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, дигидроэрготамин, 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), триазолам – 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 том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»).

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

Иммунодепрессанты:

Эверолимус, темсиrolimus – 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. Применение препарата Кетоконазол ДС в период беременности возможно в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период лактации

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

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

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

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: анафилактоидные 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 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

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

Механизм действия и 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. 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 уменьшена у пациентов с пониженной 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 натошак 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 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 О-деалкилирование и ароматическое гидроксильное. 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.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Повидон К29/32

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Магния стеарат

Карбоксиметилкрахмал натрия

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или комбинированного материала на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ДОМИНАНТА-СЕРВИС»

142100, Московская область, г. Подольск, ул. Комсомольская, д. 1, стр. 49, пом. 1, ком. 223

Телефон: +7 (495) 580 30 60

Электронная почта: info-ds@danhson.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории союза

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

Закрытое акционерное общество «ЗиО-Здоровье»

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

Телефон/факс: +7 (495) 419 20 64,

Электронная почта: quality@zio-zdorovie.ru, farmacovigilance@zio-zdorovie.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кетоконазол ДС доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.