Кетоконазол (таблетки)



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Кетоконазол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противогрибковое средство. Оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие. Механизм действия заключается в ингибировании синтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны. Активен в отношении возбудителя разноцветного лишая Malassezia furfur, возбудителей некоторых дерматомикозов (Trichophyton, Epidermophyton floccosum, Microsporum), возбудителей кандидоза (Candida), а также возбудителей системных микозов (Cryptococcus).

Активен также в отношении грамположительных кокков: Staphylococcus spp., Streptococcus spp.

Фармакокинетика

Кетоконазол представляет собой слабое двухосновное соединение, которое растворяется и абсорбируется в кислой среде. C_{max} кетоконазола в плазме составляет около 3.5 мкг/мл и достигается через 1-2 ч после однократного приема внутрь в дозе 200 мг во время еды. Биодоступность кетоконазола максимальна при его приеме с пищей. Абсорбция кетоконазола снижена у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, например, принимающих антацидные препараты, такие как гидроксид алюминия, и антисекреторные препараты, такие как блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов и ингибиторы протонового насоса, а также у пациентов с ахлоргидрией, вызванно пределенным заболеванием.

Связывание с белками плазмы, главным образом с альбуминовой фракцией, составляет 99%. Кетоконазол широко распределяется в тканях, однако лишь незначительная часть препарата проникает в спинномозговую жидкость.

После абсорбции из ЖКТ кетоконазол метаболизируется в печени с образованием большого числа 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 гидроксилирование. Кетоконазол не является индуктором собственного метаболизма. Выведение из плазмы является двухфазным: в течение первых 10 ч $T_{1/2}$ составляет 2 ч, в последующем - 8 ч.

Около 13% выводится с мочой, из которых 2-4% - в неизмененном виде. Выделяется в основном с желчью в ЖКТ и около 57% экскретируется с калом.

Показания к применению:

Для наружного применения: лечение и профилактика грибковых поражений кожи волосистой части головы; дерматомикоз гладкой кожи; паховая эпидермофития; эпидермофития кистей и стоп, кандидоз кожи.

Для местного применения: лечение острого и хронического рецидивирующего вагинального кандидоза; профилактика грибковых инфекций влагалища при пониженной резистентности организма и на фоне лечения антибактериальными средствами и другими препаратами, нарушающими нормальную микрофлору влагалища.

Для приема внутрь (при недоступности и непереносимости других методов терапии): бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, хромомикоз, паракокцидиоидомикоз.

Относится к болезням:

- Вагинит
- Дерматит
- Инфекции
- Кандидоз кожи
- Поражения кожи
- Эпидермофития

Противопоказания:

Острые и хронические заболевания печени, беременность, лактация, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к кетоконазолу; одновременный прием со следующими субстратами изофермента CYP3A4 (повышение концентрации этих препаратов в плазме, вызванное совместным приемом с кетоконазолом, может привести к увеличению или продлению как терапевтических, так и побочных эффектов и развитию потенциально опасных эффектов, в т.ч. к удлинению интервала QT и развитию желудочковой аритмии типа "пируэт"): анальгетики (левацетилметадол, метадон); антиаритмики (дизопирамид, дофетилид, дронедарон, хинидин); антигельминтные и антипротозойные препараты (галофантрин); антигистаминные препараты (астемизол, мизоластин, терфенадин); препараты для лечения мигрени (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин); противоопухолевые препараты (иринотекан); антипсихотические препараты, анксиолитики и снотворные препараты (луразидон, мидазолам перорально, пимозид, сертиндол, триазолам); блокаторы кальциевых каналов (бепридил, фелодипин, лерканидипин,нисолдипин); сердечно-сосудистые препараты разных групп (ивабрадин, ранолазин); диуретики (эплеренон); иммунодепрессанты (эверолимус); желудочно-кишечные препараты (цизаприд, домперидон); гиполипидемические препараты (ловастатин, симвастатин); прочие (колхицин при лечении больных с нарушениями функций печени и почек).

Способ применения и дозы:

Для приема внутрь взрослым и детям с массой тела более 30 кг - 200-400 мг/сут. Детям с массой тела менее 30 кг - 4-8 мг/кг/сут. Принимают 1 раз/сут во время еды.

Для наружного и местного применения режим дозирования зависит от показаний и используемой лекарственной формы.

Побочное действие:

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, сонливость, повышенная возбудимость, бессонница, тревога, утомляемость, общая слабость, обратимое повышение внутричерепного давления (например, отек дисков зрительных нервов, набухание родничка у детей младшего возраста).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в животе, диарея, нарушение функции печени, рвота, диспепсия, запор, сухость во рту, дисгевзия, вздутие живота, изменение цвета языка, токсический гепатит (повышение активности
печеночных трансаминаз или ЩФ, желтуха, тяжелая гепатотоксичность, включая холестатический гепатит, гепатонекроз (биопсия), цирроз печени, печеночная недостаточность (включая случаи трансплантации и смерти).

Со стороны обмена веществ: непереносимость алкоголя, анорексия, гиперлипидемия, повышение аппетита.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, дерматит, эритема, многоформная эритема, зуд, сыпь, ксеродерма, приливы крови, острый генерализованный экзантематозный пустулез, фотосенсибилизация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия.

Со стороны эндокринной системы: гинекомастия, недостаточность функции надпочечников, нарушение менструального цикла, возможно временное снижение концентрации тестостерона в плазме крови (нормализуется через 24 ч после приема).

Со стороны органов чувств: фотофобия.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, анафилактический шок, анафилактические реакции, ангионевротический отек.

С*о стороны иммунной системы:* псевдоанафилактический шок.

С*о стороны половой системы:* эректильная дисфункция, азооспермия (при дозах, превышающих терапевтические - 200-400 мг/сут).

Со стороны лабораторных показателей: уменьшение числа тромбоцитопения.

Общие реакции: лихорадка, периферический отек, озноб.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении кетоконазола с антацидными средствами (алюминия гидроксид, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов, ингибиторы протонового насоса) уменьшается абсорбция кетоконазола из ЖКТ. При данных комбинациях следует контролировать противогрибковую активность кетоконазола и при необходимости проводить коррекцию его дозы.

При одновременном применении кетоконазола с мощными индукторами изофермента CYP3A4 возможно снижение биодоступности кетоконазола, которое может вызывать значительное снижение его эффективности. К таким препаратам относятся изониазид, рифабутин, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин. Если данных комбинаций избежать невозможно, то следует контролировать противогрибковую активность кетоконазола и при необходимости увеличивать его дозу.

При одновременном применении кетоконазола с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, противовирусные препараты, включая ритонавир, усиленный ритонавиром дарунавир и усиленный ритонавиром фосампренавир) возможно повышение биодоступности кетоконазола. При данных комбинациях следует контролировать состояние пациента для выявления симтомов увеличения интенсивности и продолжительности действия кетоконазола, концентрацию кетоконазола в плазме крови и при необходимости уменьшить его дозу.

При одновременном применении кетоконазол способен ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм препаратов, а также транспорт активных веществ, обусловленный Р-гликопротеином. Это может приводить к увеличению концентраций этих препаратов в плазме и/или из активных метаболитов, что вызывает увеличение интенсивности и длительности терапевтических или побочных эффектов применяемых одновременно лекарственных средств.

Не рекомендуется одновременное применение с кетоконазолом следующих препаратов: тамсулозин, фентанил, рифабутин, ривароксабан, карбамазепин, дазатиниб, нилотиниб, трабектедин, салметерол. Если данных комбинаций избежать невозможно, то следует обеспечить клинический мониторинг состояния пациента для выявления ситмптомов увеличения интенсивности или длительности терапевтических и/или побочных эффектов, контролировать концентрацию препарата в плазме крови и при необходимости уменьшить дозу соответствующего препарата или приостановить его применение.

С осторожностью следует применять кетоконазол одновременно со следующими препаратами: алфентанил, бупренорфин (в/в и сублингвально), оксикодон, дигоксин, кумарины, цилостазол, репаглинид, саксаглиптин, празиквантел, эбастин, элетриптан, бортезомиб, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иматиниб, иксабепилон, лапатиниб, триметрексат, алкалоиды барвинка, алпразолам, арипипразол, бротизолам, буспирон, галоперидол, мидазолам (в/в), пероспирон, кветиапин, рамелтерон, рисперидон, маравирок, индинавир, саквинавир, надолол, верапамил, алискирен, апрепитант, будесонид, циклесонид, циклоспорин, дексаметазон, флутиказон, метилпреднизолон, сиролимус, такролимус, темсиролимус, аторвастатин, ребоксетин, фезотеродин, имидафенацин, силденафил, солифенацин, тадалфил, толтеродин, алитретиноин (пероральная лекарственная форма), цинакальцет, мозаваптан, толваптан. При совместном применении рекомендуется тщательный мониторинг клинического состояния пациента, при необходимости - контроль концентрации препарата в плазме крови и если потребуется - уменьшение его дозы.

В единичных случаях возможна дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя во время приема кетоконазола.

Особые указания и меры предосторожности:

Применение при грибковом менингите нецелесообразно, т.к. кетоконазол плохо проникает через ГЭБ.

Из-за риска гепатотоксичности, в т.ч. кетоконазол следует применять только в тех случаях, когда потенциальная польза
превышает возможный риск.

У пациентов с повышенной активностью печеночных ферментов или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приема других препаратов не следует применять кетоконазол, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени.

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 симптомы гепатотоксичности. Нельзя исключить развитие гепатотоксичности в течение первого месяца, и даже в течение первой недели терапии. Суммарная доза кетоконазола является фактором риска тяжелой гепатотоксичности. В связи с этим в период лечения рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию кетоконазолом.

У пациентов с надпочечниковой недостаточностью или пограничными состояниями на фоне стрессового воздействия (в т.ч. обширные хирургические вмешательства, условия интенсивной терапии), у пациентов с длительным курсом терапии при подозрении на надпочечниковую недостаточность следует контролировать функцию надпочечников, т.к. у добровольцев кетоконазол в суточной дозе 400 мг и более вызывал снижение "кортизолового ответа" на стимуляцию АКТГ.

Если для лечения кожных заболеваний применяли ГКС, то кетоконазол назначают не ранее, чем через 2 недели после их отмены.

Употребление кислых напитков повышает всасываемость кетоконазола.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при выраженных нарушениях функции почек.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ketokonazol_tabletki