Низорал



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]

Форма выпуска:

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, со скошенной кромкой, с гравировкой "JANSSEN" на одной стороне, с риской и гравировкой "K 200" - на другой.

	1 таб.
кетоконазол	200 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный - 80 мг, лактозы моногидрат - 19 мг, поливидон K90 - 6.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 3 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.7 мг, магния стеарат - 0.7 мг, вода очищенная (удаляется в процессе производства).

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Кетоконазол - синтетическое производное имидазол-диоксолана, обладающее фунгицидным или микостатическим действием против дерматофитов, дрожжей (Candida, Malassezia, Torulopsis, Cryptococcus), диморфных грибов и высших грибов (эумицетов). Менее чувствительны к действию кетоконазола: Aspergillus spp., Sporothrix schenckii, некоторые Dermatiaceae, Mucor spp. и другие фикомицеты, за исключением Enomophthorales. Кетоконазол ингибирует биосинтез эргостерола в грибах и изменяет состав других липидных компонентов в мембранах. Данные клинических исследований и изучение лекарственных взаимодействий показали, что при приеме препарата в дозе 200 мг 2 раза, в сутки в течение 3-7 дней может наблюдаться небольшое увеличение интервала QT: среднее максимальное увеличение интервала QT до 6-12 мсек наблюдалось спустя 1-4 часа после приема препарата Низорал, когда

концентрация кетоконазола в плазме крови достигала максимальных значений. Однако такое увеличение интервала QT считается клинически не значимым.

При терапевтической дозе 200 мг 1 раз в сутки может наблюдаться преходящее снижение концентрации тестостерона в плазме. Концентрация тестостерона возвращается к исходному значению в течение 24 часов после приема кетоконазола. Во время длительной терапии с использованием данной дозировки, концентрация тестостерона обычно незначительно отличается от контроля.

Кетоконазол в суточной дозе 400 мг и выше вызывал снижение "кортизолового ответа" на стимуляцию АКТГ у добровольцев.

Фармакокинетика

Всасывание

Кетоконазол представляет собой слабое двухосновное вещество, которое растворяется и абсорбируется в кислой среде. C_{max} кетоконазола в плазме около 3.5 мкг/мл достигается через 1-2 часа после однократного перорального приема 200 мг препарата во время еды.

Распределение

In vitro связывание с белками плазмы, главным образом с альбуминовой фракцией, составляет 99%. Кетоконазол широко распределяется по тканям, однако лишь незначительная часть препарата проникает в спинномозговую жидкость.

Метаболизм

После абсорбции из ЖКТ кетоконазол метаболизируется в печени с образованием большого числа неактивных метаболитов. Главными путями метаболизма являются окисление и расщепление имидазольного и пиперазинового колец, окислительное О-деалкилирование и ароматическое гидроксилирование. Кетоконазол не является индуктором собственного метаболизма.

Выведение

Выведение из плазмы является двухфазным: в течение первых 10 часов период полувыведения составляет 2 часа, а в последующем - 8 часов.

Около 13% дозы выводится с мочой, из которых от 2 до 4% составляет неизмененное лекарственное вещество. Препарат выделяется в основном с желчью в ЖКТ.

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

Показания к применению:

Инфекции кожи, волосистой части головы и слизистых оболочек, вызванные дерматофитами и/или дрожжевыми грибами в тех случаях, когда местное лечение неприменимо вследствие большого размера пораженных участков, значительной глубины поражения или при отсутствии эффекта от проводимого ранее местного лечения, а также для лечения пациентов устойчивых или с непереносимостью к терапии другими противогрибковыми препаратами для системного применения:

— дерматофития;

— разноцветный лишай;

— фолликулит, вызванный грибами рода Malassezia;

— хронический кандидоз слизистых оболочек и кандидоз кожи;

— кандидоз рта и глотки;

— хронический рецидивирующий кандидоз влагалища.

Системные грибковые инфекции:

— паракокцидиоидоз;

— гистоплазмоз;

— кокцидиоидоз;

— бластомикоз.

Применение кетоконазола при грибковом менингите нецелесообразно, так как препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Относится к болезням:

- Гематомы
- Дерматит
- Дерматофития
- Инфекции
- Кандидоз кожи
- Лишай
- Менингит
- Разноцветный лишай
- Фолликулит

Противопоказания:

— острые или хронические заболевания печени;

— дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— одновременный прием с субстратами изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4): астемизолом, бепридилом, галофантрином, дизопирамидом, цизапридом, дофетилидом, левацетилметадолом (левометадил), мизоластином, пимозидом| хинидином, сертиндолом, терфенадином и домперидоном, так как повышенные концентрации этих препаратов в плазме могут приводить к удлинению интервала QT и желудочковым аритмиям по типу torsades de pointes;

— одновременный прием с триазоламом и мидазоламом для перорального применения;

— одновременный прием с метаболизируемыми через изоферменты CYP3A4 ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, такими как симвастатин и ловастатин;

— одновременный прием с алкалоидами спорыньи, например дигидроэрготамином, эргометрином, эрготамином, метилэргометрином;

— одновременный прием с нисолдипином, эплереноном, иринотеканом, эверолимусом;

— детский возраст до 3 лет;

— гиперчувствительность к кетоконазолу или какому-либо из компонентов препарата.

С *осторожностью*

Препарат Низорал с осторожностью применяют у пациентов с пониженной кислотностью желудка, т.к. при этом состоянии абсорбция препарата ухудшается. Пациентам, принимающим, антацидные препараты (например, гидроксид алюминия), следует принимать их не ранее, чем через 2 часа после приема препарата Низорал. Пациентам с ахлоргидрией или пациентам, принимающим лекарственные средства, подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке (например, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы "протонового насоса"), желательно принимать препарат Низорал с напитками, содержащими колу. У пациентов с недостаточностью надпочечников или с пограничными состояниями, а также у пациентов, подвергающихся значительным стрессовым воздействиям (обширные хирургические вмешательства и др.) при назначении препарата следует контролировать функцию надпочечников, т.к. при применении препарата Низорал в дозе 400 мг и более было обнаружено снижение "кортизолового ответа" при стимуляции надпочечников с помощью адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Низорал с осторожностью назначают лицам, злоупотребляющим алкоголем, т.к. при одновременном приеме препарата с алкоголем может возникать дисульфирамоподобная реакция, характеризующаяся покраснением, сыпью, отеками, тошнотой и головной болью.

Из-за риска гепатотоксичности пациентам с печеночной недостаточностью, а также пациентам, принимающим потенциально гепатотоксические лекарственные средства, следует использовать препарат Низорал с осторожностью и только в тех случаях, когда потенциальная польза перевешивает потенциально возможный принимая во внимание наличие других эффективных противогрибковых средств.

Способ применения и дозы:

Препарат Низорал принимают внутрь, во время еды для улучшения всасывания.

При *инфекциях кожи, волосистой части головы и слизистых оболочек, вызванных дерматофитами и/или дрожжевыми грибами и системных инфекциях:*

Взрослые: 1 таб. (200 мг) 1 раз в день во время еды. Если при приеме, указанной дозы улучшение состояния не наступает, дозу следует увеличить вдвое (400 мг 1 раз в день). При *вагинальном кандидозе* назначают 2 таб. (400 мг) 1 раз в день во время еды.

Дети старше 3 лет с массой тела от 15 до 30 кг: 1/2 таблетки (100 мг) 1 раз в день (поскольку опыт применения препарата детьми с массой тела менее 15 кг ограничен, не рекомендуется назначать препарат детям с массой тела менее 15 кг); с массой тела более 30 кг: дозы, указанные для взрослых.

Средняя продолжительность лечения:

— вагинальный кандидоз - 7 дней;

— кожные микозы, вызванные дерматофитами - около 4 недель;

— разноцветный лишай - 10 дней;

— кандидоз кожи и полости рта - 2-3 недели;

— грибковые поражения волосистой части головы - 1-2 месяца;

— паракокцидиодомикоз, гистоплазмоз, кокцидиодомикоз - обычно продолжительность лечения составляет 6 месяцев.

По всем показаниям лечение должно проводиться непрерывно, пока клинические параметры и лабораторные показатели не будут свидетельствовать об эрадикации возбудителя. Неадекватная продолжительность лечения может привести к рецидиву инфекции. Тем не менее, при появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, желтуха, боль в животе и темный цвет мочи, следует незамедлительно прекратить лечение и лабораторно оценить функцию печени.

Побочное действие:

Ниже перечислены побочные эффекты, отмечавшиеся с частотой > 1.0% у пациентов с поверхностными и глубокими микозами, принимавших кетоконазол (данные многоцентрового открытого клинического исследования).

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в животе, диарея, нарушение функции печени.

Ниже перечислены побочные эффекты, отмечавшиеся с частотой < 1.0% у пациентов с поверхностными и глубокими микозами, принимавших кетоконазол (данные многоцентрового открытого клинического исследования).

Нарушения со стороны эндокринной системы: гинекомастия.

Нарушения со стороны органов чувств: фотофобия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, диспепсия, запор, сухость во рту, дисгевзия, вздутие живота, изменение цвета языка, токсический гепатит (повышение активности "печеночных" трансаминаз или щелочных фосфатаз, гиперкреатининемия), желтуха.

Нарушения со стороны иммунной системы: псевдоанафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, парестезия, сонливость, повышенная возбудимость, бессонница, тревога, утомляемость, общая слабость.

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

Нарушения со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы: нарушение менструального цикла.

Нарушения со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, дерматит, эритема, мультиформная эритема, зуд, сыпь, аллергическая сыпь, ксеродерма, "приливы" крови.

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

Нарушения со стороны лабораторных показателей: уменьшение числа тромбоцитов.

Нарушения со стороны общих показателей: лихорадка, периферический отек, озноб.

Данные о побочных эффектах в пострегистрационном периоде.

Побочные действия препарата систематизированы относительно каждой из систем органов, с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000), очень редкие (<1/10000), включая единичные случаи.

Нарушения со стороны лабораторных показателей: очень редко - тромбоцитопения.

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

Нарушения со стороны эндокринной системы: очень редко - недостаточность функции надпочечников.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень редко - тяжелая гепатотоксичность, включая холестатический гепатит, гепатонекроз (биопсия), цирроз печени, печеночную недостаточность (включая случаи трансплантации и смерти).

Нарушения со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки: очень редко - фоточувствительность.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы: очень редко - артралгия.

Нарушения со стороны мочеполовой системы: очень редко - эректильная дисфункция, азооспермия при дозах, превышающих терапевтические - 200 или 400 мг в день.

Прочие: возможно временное снижение концентрации тестостерона в плазме крови (нормализуется через 24 ч после приема).

Передозировка:

Симптомы

Наиболее частыми симптомами передозировки были: тошнота (27.2%), утомляемость, включая сонливость и заторможенность (14.2%), рвота (12.6%), боль в животе (12.0%), анорексия, включая потерю веса, потерю аппетита (7.4%), гиперемия, включая повышенное потоотделение (6.3%), отеки (5.7%), гинекомастия (4.8%), сыпь, включая экзему, пурпуру, дерматит (3.3%), диарея (2.2%), головная боль (2.0%), дисгевзия (1.3%), алопеция (1.1%).

Лечение

При передозировке необходим тщательный контроль за состоянием, пациента и симптоматическое лечение. В течение первого часа после приема препарата можно назначить активированный уголь. Промывание желудка можно провести, если необходимо.

Применение при беременности и кормлении грудью:

На данный момент имеется ограниченная информация об использовании таблеток Низорал при беременности.

В исследованиях на животных была обнаружена репродуктивная токсичность кетоконазола. Степень потенциального риска для человека неизвестна.

Таким образом, таблетки Низорал не следует назначать беременным за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превосходит потенциально возможный риск для плода.

Поскольку кетоконазол проникает в грудное молоко, грудное вскармливание при приеме препарата не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лекарственные средства, оказывающие влияние на абсорбцию кетоконазола:

Лекарственные препараты, снижающие кислотность желудочного сока снижают абсорбцию кетоконазола.

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм кетоконазола:

Значительно снижающие биодоступность кетоконазола: препараты-индукторы микросомалыюго окисления, такие как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, изониазид, невирапин и фенитоин. Применение кетоконазола с такими препаратами не рекомендуется.

Повышающие биодоступность кетоконазола, такие как ритонавир (вследствие этого при совместном приеме необходимо уменьшить дозу кетоконазола).

Влияние кетоконазола на метаболизм других лекарственных препаратов:

Кетоконазол может подавлять метаболизм лекарственных препаратов, расщепляемых изоферментами цитохрома P450 CYP3A. В результате, эффекты этих препаратов, в том числе побочные, могут усиливаться и/или удлиняться.

Одновременный прием препарата Низорал со следующими препаратами противопоказан:

- астемизол, бепридил, галофантрин, дизопирамид, цизаприд, дофетилид, левацетилметадолом (левометадил), мизоластин, пимозид, хинидин, сертиндол, терфенадин и домперидон, так как повышенные концентрации этих препаратов в плазме могут приводить к удлинению интервала QT и желудочковым аритмиям по типу torsades de pointes;

- триазолам и мидазолам для перорального применения;

- метаболизируемые CYP3A4 ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие как симвастатин и ловастатин;

- алкалоиды спорыньи, например дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин;

- нисолдипин;

- эплеренон;

- иринотекан;

- эверолимус.

Препараты, при назначении которых необходимо следить за их концентрацией в плазме крови, выраженностью терапевтических эффектов и побочным действием:

Дозировка данных препаратов при совместном приеме с кетоконазолом при необходимости должна быть уменьшена:

- непрямые антикоагулянты;

- ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как индинавир, саквинавир;

- некоторые противоопухолевые препараты, такие как алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иматиниб;

- расщепляемые изоферментом CYP3A4 блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, и, возможно, верапамил;

- некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, такролимус, сиролимус;

- некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, например аторвастатин;

- некоторые глюкокортикостероиды, такие как будесонид, флутиказон, дексаметазон и метилпреднизолон;

- другие препараты: дигоксин (из-за ингибирования Р-гликопротеина), алфентанил, алпразолам, бротизолам, буспирон, карбамазепин, цилостазол, эбастин, элетриптан, фентанил, мидазолам для внутривенного применения, кветиапин, ребоксетин, репаглинид, рифабутин, силденафил, солифенации, толтеродин, триметрексат.

Кетоконазол повышает концентрацию производных сульфонилмочевины и увеличивает риск возникновения гипогликемии.

В единичных случаях при одновременном приеме с алкоголем отмечались дисульфирамподобные реакции, характеризовавшиеся покраснением, сыпью, периферическим отеком, тошнотой и головной болью. Эти симптомы проходили самостоятельно в течение нескольких часов.

Особые указания и меры предосторожности:

Гепатотоксичность

Из-за риска гепатотоксичности таблетки Низорал следует использовать только в тех случаях, когда потенциальная польза перевешивает потенциально 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 об очень редких случаях возникновения гепатотоксичности, включая случаи с фатальным исходом или случаи, требующие пересадки печени. У некоторых пациентов не было выявлено очевидных факторов риска в отношении-поражения печени. Несколько таких случаев возникло в первый месяц терапии, а некоторые - в первую неделю лечения. Суммарно полученная доза кетоконазола является фактором риска тяжелой гепатотоксичности. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих терапию кетоконазолом. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно связаться со своим врачом в случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, желтухи, боли в животе и потемнения мочи. В случае появления таких симптомов необходимо немедленно прекратить терапию и провести исследование функции печени. Пациентам с повышеной активностью печеночных ферментов или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приема других препаратов не следует назначать лечение препаратом Низорал за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени. В этих случаях необходимо во время лечения контролировать уровень печеночных ферментов.

Поскольку у добровольцев кетоконазол в суточной дозе 400 мг и выше вызывал снижение "кортизолового ответа" на стимуляцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) следует контролировать функцию надпочечников у пациентов с надпочечниковой недостаточностью или пограничными состояниями у пациентов, подвергающихся значительным стрессовым воздействиям (обширные хирургические вмешательства, условия интенсивной терапии и др.), у пациентов с длительным курсом терапии при подозрении на адренокортикальную недостаточность.

Пониженная кислотность желудка

Абсорбция препарата ухудшается при понижении кислотности желудочного сока. Пациентам, принимающим антацидные препараты (например, гидроксид алюминия), следует принимать их не ранее, чем через 2 часа после приема препарата. Пациентам с ахлоргидрией (пациенты с ВИЧ) или принимающим лекарственные средства, подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке, (например, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы "протонового насоса") желательно принимать Низорал с напитками, содержащими колу.

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

Употребление кислых напитков повышает всасываемость кетоконазола.

Воздействие на способность водить автомобиль и работать с техникой

Не оказывает влияния.

При нарушениях функции печени

Из-за риска гепатотоксичности пациентам с печеночной недостаточностью, а также пациентам, принимающим потенциально гепатотоксические лекарственные средства, следует использовать препарат Низорал с осторожностью и только в тех случаях, когда потенциальная польза перевешивает потенциально возможный принимая во внимание наличие других эффективных противогрибковых средств.

Применение в детском возрасте

Противопоказано применение у детей до 3 лет.

Условия хранения:

Хранить в сухом, в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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