

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

Кетозорал

Торговое название: Кетозорал.

Международное непатентованное название: Ketoconazole.

Форма выпуска: таблетки 200 мг.

Описание: таблетки почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Состав: одна таблетка содержит: *активного вещества* – кетоконазола – 200 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства для системного применения, производные имидазола.

Код АТХ – J02AB02.

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 *Enomorphothorales*.

Кетоконазол блокирует синтез эргостерола, ключевого компонента мембраны грибковых клеток, путем ингибирования зависимого от цитохрома Р-450 фермента ланостерина 14 α -деметилазы, ответственного за превращение ланостерина в эргостерол в мембране грибковых клеток. Это приводит к накоплению метилированных предшественников стеролов и истощению эргостерола в клеточной мембране, что ослабляет структуру и функцию мембраны грибковых клеток.

Данные клинических исследований и изучение лекарственных взаимодействий показали, что при приеме лекарственного средства 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 м сек наблюдалось спустя 1-4 часа после приема кетоконазола.

При терапевтической дозе 200 мг один раз в сутки может наблюдаться преходящее снижение концентрации тестостерона в плазме. Концентрация тестостерона возвращается к исходному значению в течение 24 часов после приема кетоконазола.

Кетоконазол в суточной дозе 400 мг и выше вызывал снижение секреции кортикостероидных гормонов надпочечников.

Фармакокинетика

Абсорбция

Кетоконазол представляет собой слабое двухосновное вещество, которое растворяется и абсорбируется в кислой среде. Максимальная концентрация кетоконазола в плазме около 3,5 мкг/мл достигается через 1-2 часа после однократного перорального приема 200 мг лекарственного средства 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 лекарственного средства проникает в спинномозговую жидкость.

Метаболизм

После абсорбции из желудочно-кишечного тракта 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 гидроксילирование. 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. Лекарственное средство выделяется в основном с желчью в желудочно-кишечный тракт.

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

Использование в педиатрии

Данных по безопасности и эффективности использования кетоконазола у детей младше 6 лет недостаточно.

Показания к применению

Кетозорал следует использовать только тогда, когда другая эффективная противогрибковая терапия недоступна или плохо переносится, и потенциальная польза, как считается, превышает потенциальные риски.

Кетозорал применяют для лечения жизнеугрожающих системных (глубоких) микозов: бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, хромомикоз, паракокцидиоидомикоз, при превышении пользы над риском, когда другая альтернативная терапия недоступна или не переносится (плохо переносится).

Кетозорал не должен использоваться для грибкового менингита, потому что он плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к кетоконазолу или какому-либо из компонентов лекарственного средства.
- Острые или хронические заболевания печени.
- Одновременный приём:
 - с субстратами изофермента цитохрома P450 CYP3A4: астемизолом, бепридиллом, галофантрином, дизопирамидом, цизапридом, дофетилидом, левацетилметадолом (Левометадил), мизоластином, пимозидом, хинидином, сертиндолом, терфенадином и домперидоном, так как повышенные концентрации этих лекарственных средств в плазме могут приводить к удлинению интервала QT и желудочковым аритмиям по типу «torsades de pointes»;
 - с триазоламом и мидазоламом для перорального применения;
 - с метаболизируемыми через изоферменты CYP3A4 ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, такими как симвастатин и ловастатин;
 - с алкалоидами спорыньи, например дигидроэрготамином, эргометрином, эрготамином, метилэргометрином;
 - с нисолдипином;
 - с эплереноном;
 - с иринотеканом;
 - с эверолимусом.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь во время еды.

Взрослые:

Одна таблетка (200 мг) один раз в день во время еды. Если при приеме указанной дозы улучшение состояния не наступает, дозу следует увеличить вдвое (400 мг один раз в день).

Дети старше 6 лет:

- с массой тела от 15 до 30 кг: 1/2 таблетки (100 мг) один раз в день (поскольку опыт применения препарата детьми с массой тела менее 15 кг

ограничен, не рекомендуется назначать препарат пациентам с массой тела менее 15 кг);



- с массой тела более 30 кг: дозы, указанные для взрослых.

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.

Меры предосторожности

Гепатотоксичность. Из-за риска гепатотоксичности, лекарственное средство следует использовать только в тех случаях, когда потенциальная польза перевешивает потенциально возможный риск, принимая во внимание наличие других эффективных противогрибковых средств.

Мониторинг функции печени. Перед началом лечения необходимо оценить функцию печени проведя лабораторные тесты (активность щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы АЛТ, аспаратаминотрансферазы АСТ, уровень общего билирубина, протромбиновое время, международное нормализованное отношение и наличие вирусного гепатита) для исключения острых или хронических заболеваний. Пациентам рекомендуется избегать употребления алкоголя во время лечения. Если это возможно, следует избегать использования других потенциально гепатотоксических лекарственных средств у пациентов, получающих кетозорал. 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 ис-

ходом или случаи, требующие пересадки печени. При этом 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 (1 раз в неделю) контролировать функцию печени (активность АЛТ) у пациентов, получающих терапию кетоконазолом. В случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно: анорексии, тошноты, рвоты, слабости, желтухи, боли в животе и потемнения мочи необходимо немедленно связаться со своим врачом. В случае появления таких симптомов необходимо немедленно прекратить терапию и провести исследование функции печени. Пациентам с повышенной активностью печеночных ферментов или при перенесенном токсическом поражении печени вследствие приема других лекарственных средств не следует назначать лечение Кетозоралом, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза оправдывает риск поражения печени.

Мониторинг интервала QT. Кетоконазол может приводить к удлинению интервала QT. При назначении Кетозорала необходим мониторинг ЭКГ до начала лечения, через одну неделю после начала и после окончания терапии.

Мониторинг функции надпочечников. Кетоконазол уменьшает секрецию кортикостероидов надпочечников при дозах 400 мг и выше. Рекомендуемая суточная доза не должна превышать 200-400 мг. 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 лекарственного

средства ухудшается при понижении кислотности желудочного сока. Пациентам, принимающим антацидные лекарственные средства (например, гидроксид алюминия), следует принимать их не ранее, чем через 2 часа после приема Кетозорала. Употребление кислых напитков повышает всасываемость кетоконазола. Пациентам с ахлоргидрией (пациенты с ВИЧ) или принимающим лекарственные средства, подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке (например, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы «протонового насоса»), желателно принимать Кетозорал с кислыми напитками, например, напитком колы, апельсиновым соком.

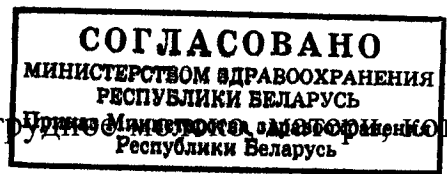
Если лечение кожных поражений проводилось *глюкокортикостероидами*, то Кетозорал назначают не ранее, чем через две недели после их отмены.

Вспомогательные вещества. Лекарственное средство содержит лактозу. У пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией применение лекарственного средства не рекомендуется.

Применение в период беременности или кормления грудью, фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, если Вы предполагаете, что беременны или не исключаете у себя вероятности наступления беременности, сообщите об этом своему лечащему врачу.

Недостаточно клинических данных относительно использования кетоконазола у беременных женщин. Доклинические данные показывают, что кетоконазол проходит через плацентарный барьер и проявляет тератогенные свойства. Кетозорал противопоказан во время беременности и не должен назначаться женщинам детородного потенциала, которые не используют эффективные методы контрацепции.



Поскольку кетоконазол выделяется в грудное молоко, кормящие грудью женщины, которые проходят лечение, не должны кормить грудью в период применения Кетозорала.

Исследования на животных показали влияние на репродуктивную систему самцов и самок крыс. Мужчинам и женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения кетоконазолом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Не оказывает.

В случае возникновения таких побочных реакций как головокружение, головная боль, сонливость следует воздержаться от управления транспортным средством или работы с механизмами.

Побочное действие

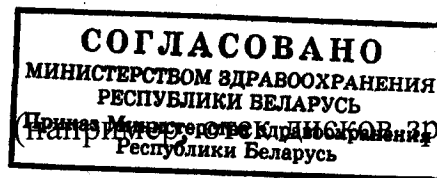
Для описания побочных реакций использованы следующие обозначения вероятности их появления в зависимости от общего числа случаев применения: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (на основании имеющихся данных установить частоту невозможно).

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

Эндокринные нарушения: нечасто: гинекомастия; неизвестно: недостаточность коры надпочечников.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто: анорексия, гиперлипидемия, повышение аппетита; редко: непереносимость алкоголя.

Нарушения со стороны нервной системы: часто: головная боль; нечасто: головокружение, сонливость; редко: парестезия; неизвестно: обра-



тимое повышение внутричерепного давления (например, вследствие раздражения тройничных нервов, набухание родничка у детей младшего возраста).

Психические нарушения: нечасто: бессонница; редко: тревога, повышенная возбудимость.

Нарушения со стороны органа зрения: редко: светобоязнь.

Нарушения со стороны дыхательной системы: редко: носовое кровотечение.

Нарушения со стороны сосудов: редко: ортостатическое понижение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения: часто: тошнота, боль в животе, диарея; нечасто: рвота, диспепсия, запор, сухость во рту, дисгевзия, вздутие живота; редко: изменение цвета языка.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз или щелочных фосфатаз, гиперкреатининемия; редко: гепатит, желтуха; неизвестно: тяжелая гепатотоксичность, включая холестатический гепатит, гепатонекроз (биопсия), цирроз печени, печеночную недостаточность (включая случаи трансплантации и смерти).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: зуд, крапивница, сыпь; редко: алопеция, дерматит, эритема, ксеродермия; неизвестно: фоточувствительность.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто: миалгия; очень редко: артралгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы: нечасто: нарушение менструального цикла; очень редко: эректильная дисфункция, азооспермия при дозах, превышающих терапевтические - 200 или 400 мг в день.

Общие нарушения: нечасто: утомляемость, общая слабость, лихорадка; редко: периферический отек, озноб.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко: тромбоцитопения.



Сообщение о предполагаемых побочных реакциях
Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о

любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного средства по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз испытаний в здравоохранении», www.rceth.by.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Системное воздействие следующих лекарственных средств значительно усиливается при совместном применении с кетоконазолом. Совместное применение данных лекарственных средств с Кетозоралом противопоказано:

- Альпразолам, мидазолам, триазолам

Совместное применение Кетозорала и альпразолама, мидазолама, триазолама привело к повышению концентрации данных лекарственных средств в плазме. Это может усиливать и продлевать гипнотический и седативный эффекты, особенно при повторном или многократном применении. Требуется соблюдать особую осторожность при одновременном перитеральном введении мидазолама, поскольку седативный эффект может быть усилен.

- Цизаприд

Пероральная форма кетоконазола эффективно ингибирует метаболизм цизаприда, что в среднем приводит к восьмикратному увеличению AUC цизаприда, что может выражаться в увеличении интервала QT.

- Дофетилид

Известно, что антиаритмическое лекарственное средство III класса дофетилид удлиняет интервал QT. Потенциальное увеличение концентрации дофетилида в плазме при одновременном применении с кетоконазолом может привести к серьезным сердечно-сосудистым заболеваниям, включая увеличение QT и редкие случаи желудочковой тахикардии типа пируэт.

- Эплеренон

Кетоконазол увеличивает AUC эплерерона примерно в 5 раз, что увеличивает риск гиперкалиемии и гипотонии.

- *Алкалоиды спорыньи*

Повышенная концентрация алкалоидов спорыньи может вызвать вазоспазм, то есть риск вазоспазма, потенциально приводящего к церебральной ишемии и/или ишемии конечностей.

- *Ингибиторы HMG-CoA редуктазы (симвастатин, ловастатин)*

Совместное применение кетоконазола и ингибиторов HMG-CoA редуктазы, таких как симвастатин и ловастатин, которые метаболизируются CYP3A4, может увеличить риск токсического воздействия на скелетные мышцы, включая рабдомиолиз.

- *Нисолдипин*

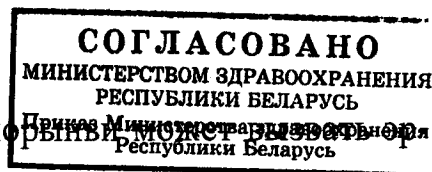
Предшествующее лечение и одновременное применение кетоконазола приводили к 24-кратному и 11-кратному увеличению средних значений AUC и C_{max} нисолдипина соответственно, в сравнении с приемом только 5 мг нисолдипина.

- *Пимозид*

Пимозид удлиняет интервал QT, и частично метаболизируется CYP3A4. Совместное применение Кетозорала и пимозида может привести к серьезным сердечно-сосудистым заболеваниям, включая увеличение QT и редкие случаи желудочковой тахикардии типа пируэт.

- *Хинидин*

Антиаритмическое лекарственное средство IA класса хинидин удлиняет интервал QT. Потенциальное увеличение концентрации хинидина в плазме при одновременном применении с кетоконазолом может привести к серьезным сердечно-сосудистым заболеваниям, включая увеличение QT и редкие случаи желудочковой тахикардии типа пируэт.



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лекарственные средства, при назначении которых необходимо наблюдение за их концентрацией в плазме крови, возникающим побочным действием. В некоторых случаях может потребоваться корректировка дозировки.

- *Альфентанил, суфентанил, фентанил*

Исследования *in vitro* показывают, что альфентанил, суфентанил и фентанил метаболизируются CYP3A4. Совместное применение с Кетозоралом может увеличивать концентрацию в плазме данных лекарственных средств.

- *Амлодипин, фелодипин, никардипин, нифедипин*

Кетозорал с осторожностью применяется с блокаторами кальциевых каналов, метаболизирующимися CYP3A4, такими как амлодипин, фелодипин, никардипин и нифедипин, поскольку кетоконазол может спровоцировать увеличение концентрации в плазме этих лекарственных средств в несколько раз.

- *Бозентан*

Совместное применение кетоконазола увеличивает максимальную концентрацию бозентана в плазме и показатель AUC в 2,1 и 2,3 раза соответственно. При этом корректировка дозировки бозентана не требуется, однако рекомендуется тщательное наблюдение за побочными эффектами, возникающими в связи с применением бозентана.

- *Буспирон*

Совместное применение буспилона и кетоконазола может привести к значительному увеличению концентрации буспилона в плазме. При применении Кетозорала рекомендуется назначить минимальную начальную дозировку буспилона с последующей корректировкой дозировки в зависимости от клинической оценки.

- *Бусульфан*

Кетозорал может уменьшать выведение лекарственного средства и как следствие усилить его системное воздействие.

- Карбамазепин

Исследования *in vivo* показывают, что при совместном применении кетоконазола наблюдается увеличение концентрации карбамазепина. Необходимо проводить тщательное наблюдение за концентрацией карбамазепина в крови у пациентов, применяющих данное лекарственное средство совместно с Кетозоралом.

- Цилостазол

Наблюдается увеличение показателей AUC и C_{\max} цилостазола. При совместном применении кетоконазола и цилостазола наблюдается развитие побочных эффектов (головная боль). Необходимо рассмотреть возможность снижения дозировки цилостазола в два раза.

- Циклоспорин

Применение кетоконазола в таблетках может оказывать воздействие на метаболизм циклоспорина, с последующим увеличением концентрации циклоспорина в плазме. При одновременном применении Кетозорала и циклоспорина или такролимуса может потребоваться корректировка дозировки.

- Дигоксин

В редких случаях наблюдается увеличение концентрации дигоксина в плазме. Прямой связи между увеличением концентрации и комбинированным применением не выявлено. В связи с этим необходимо проводить наблюдение за концентрацией дигоксина в плазме у пациентов, применяющих кетоконазол.

- Доцетаксел

Выведение доцетаксела у пациентов, проходящих лечение онкологических заболеваний, уменьшается на 50 % при совместном применении с кетоконазолом. Может потребоваться уменьшение дозировки доцетаксела с целью снижения токсического воздействия.

- Индинавир, саквинавир

При совместном применении кетоконазол и ингибиторы протонной помпы увеличивают концентрацию в плазме ингибиторов протеазы. Рекомендуется уменьшить дозировку индинавира. При непродолжительном лечении саквинавиром и кетоконазолом корректировка дозировки не требуется.

- Метилпреднизолон

Применение Кетозорала может оказывать воздействие на метаболизм метилпреднизолона, с последующим увеличением концентрации метилпреднизолона в плазме, может понадобиться корректировка дозировки.

- Оральные антикоагулянты

Имидазолы, используемые для орального применения, такие как кетоконазол, могут усиливать антикоагулянтное действие производных кумарина, в связи с этим необходимо проводить тщательное титрование дозировки и наблюдение за антикоагулянтным действием.

- Оральные гипогликемические средства

В связи с зарегистрированными случаями тяжелой гипогликемии у пациентов при совместном применении в пероральной форме миконазола (производное имидазола) и гипогликемических средств, нельзя исключить такое возможное взаимодействие вышеупомянутых средств и таблеток Кетозорал (производное имидазол).

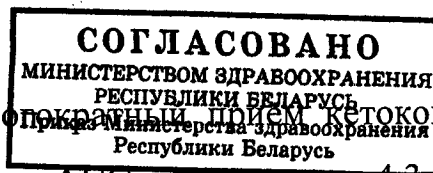
- Рифабутин

Исследования *in vitro* показывают, что кетоконазол тормозит метаболизм рифабутина, происходящий с участием цитохромов. Может наблюдаться увеличение концентрации рифабутина в плазме.

- Силденафил

Исследования показывают, что кетоконазол увеличивает концентрацию силденафила в плазме. Необходимо рассмотреть возможность сокращения начальной дозировки силденафила в два раза.

- Сиrolimus



Исследования показывают, что множественный прием кетоконазола приводит к увеличению показателей C_{max} и AUC сиронамуса в 4,3 и 10,9 раз соответственно. Совместное применение не рекомендуется.

- Такролимус

Кетоконазол уменьшает выведение при применении в пероральной форме такролимуса, приводя к 2-х кратному увеличению биодоступности такролимуса при его пероральном применении. Может понадобиться корректировка дозировки такролимуса.

- Телитромицин

Кетоконазол увеличил показатель AUC телитромицина в 1,5-2 раза. Необходимо соблюдать осторожность, так как при совместном применении увеличивается риск возникновения побочных эффектов, связанных с приемом телитромицина.

- Толтеродин

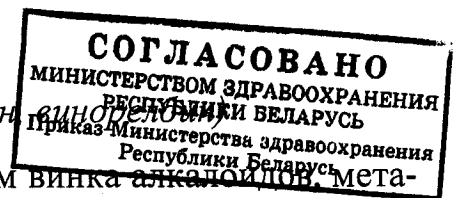
В присутствии кетоконазола кажущийся оральный клиренс толтеродина уменьшился, что приводило, по меньшей мере, к двукратному увеличению концентрации толтеродина в плазме. Для пациентов, получающих кетоконазол, рекомендуется 50 % снижение начальной дозы толтеродина.

- Триметрексам

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что триметрексам активно метаболизируется CYP3A4. Тесты *in vitro* продемонстрировали, что кетоконазол сильно ингибирует метаболизм триметрексамата. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг проявлений токсичности триметрексамата у пациентов, получающих одновременную терапию Кетозоралом и триметрексаматом.

- Верапамил

Результаты метаболических исследований *in vitro* показывают, что верапамил метаболизируется ферментами, включая CYP3A4. Кетоконазол может увеличивать концентрацию верапамила в сыворотке. Следует проявлять осторожность при совместном применении.



- *Винка алкалоиды (винкрестин, винбластин, винорелбин)*

Кетозорал может ингибировать метаболизм винка алкалоидов, метаболизруемых CYP3A4. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг проявлений токсичности, характерных для винкрестина, винбластина или винорелбина.

Лекарственные средства, влияющие на абсорбцию кетоконазола

- *Невирапин*

Показатели AUC и C_{max} кетоконазола уменьшились на 63 % и 40 % соответственно у ВИЧ-инфицированных пациентов, которым давали 200 мг невирапина вместе с 400 мг кетоконазола один раз в день в течение двух недель. Совместное применение таблеток Кетозорал и невирапина не рекомендуется.

- *Фенитоин*

Совместное применение может изменить метаболизм одного или обоих лекарственных средств. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг как концентраций фенитоина в плазме, так и сниженной эффективности таблеток Кетозорал.

- *Рифампин, Рифабутин, Изониазид*

Совместное применение рифампина, рифабутина и таблеток Кетозорал снижает концентрацию последнего в крови. Сообщалось также, что Изониазид оказывает неблагоприятное влияние на концентрацию кетоконазола. Данные противотуберкулезные лекарственные средства не следует назначать одновременно с Кетозоралом.

Лекарственные средства, значительно повышающие системное воздействие кетоконазола

- *Ритонавир*

Было продемонстрировано, что совместное применение ритонавира и таблеток кетоконазола повышает пероральную биодоступность кетоконазола. Поэтому, когда необходимо назначать ритонавир в высоких дозах (> 200 мг/день) таблетки Кетозорал использовать не следует.

Другие взаимодействия лекарственных средств

- Алкоголь

Сообщалось о редких случаях дисульфирамподобной реакции на алкоголь. Такая реакция характеризуется приливами, сыпью, периферическим отеком, тошнотой и головной болью. Симптомы проявляются в течение нескольких часов.

- Лоратадин

После совместного применения 200 мг пероральной формы кетоконазола два раза в день и одной дозы лоратадина у 11 испытуемых показатели AUC и C_{max} лоратадина в среднем составляли 302 % (± 142 S.D.) и 251 % (± 68 S.D.) соответственно, от полученных после совместного применения с плацебо. Показатели AUC и C_{max} дезарбоэтоксилоратадина, активного метаболита, составили в среднем 155 % (± 27 S.D.) и 141 % (± 35 S.D.) соответственно. Однако никаких, связанных с этим, изменений не было отмечено в QT на ЭКГ, проведенном через 2, 6 и 24 часа после совместного применения. Кроме того, не было клинически значимых побочных эффектов, при введении лоратадина с кетоконазолом или без него.

Передозировка

Симптомы

Наиболее частыми симптомами передозировки были: тошнота, утомляемость, включая сонливость и заторможенность, рвота, боль в животе, анорексия, включая потерю веса, потерю аппетита, гиперемия, включая повышенное потоотделение, отеки, гинекомастия, сыпь, включая экзему, пурпуру, дерматит, диарея, головная боль, дисгевзия, алопеция.

Лечение

Для кетоконазола нет известного антидота. При передозировке необходим тщательный контроль за состоянием пациента и симптоматическое лечение. В течение первого часа после приема лекарственного средства можно назначить активированный уголь. Промывание желудка можно провести, если необходимо.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10х2).

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство не применять после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс. +375(177) 735612, 731156.