

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
НІЗОРАЛ
(NIZORAL)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 200 мг кетоконазолу;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; повідон К 90; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні імідазолу. Кетоконазол. Код АТС J02A B02.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Інфекції шкіри, волосся та нігтів, спричинені дерматофітами (мікоз волосистої частини голови, мікоз гладкої шкіри, мікоз пахової області, мікоз кистей та стоп, оніхомікози), місцеве лікування не дало результатів або не можна лікувати місцево через ступінь ушкодження або інфекції глибоких шарів шкіри;
- інфекції шкіри, волосся та нігтів, спричинені дріжджами (висівкоподібний лишай, лупа, пароніхія, спричинена кандидою, фолікуліт, спричинений *Pityrosporum*, оніхомікози), коли ці інфекції не можна лікувати засобами для місцевого застосування через ступінь ушкодження, рецидивуючий характер інфекції або інфекції глибоких шарів шкіри;
- інфекції шлунково-кишкового тракту, спричинені дріжджами;
- хронічний вагінальний кандидоз, який має рецидиви, якщо місцеве лікування не дало результатів;
- системні грибкові інфекції, наприклад, системний кандидоз, бластомікоз, паракокцидіомікоз, гістоплазмоз, кокцидіомікоз;
- профілактичне лікування хворих зі зниженими захисними функціями (успадкованими, спричиненими хворобою чи ліками), які призводять до збільшення ризику грибкових інфекцій.

Протипоказання.

Печінкова недостатність (гостра або хронічна).

Вагітність, годування груддю.

Встановлена підвищена чутливість до кетоконазолу чи до інших компонентів препарату.

Одночасне застосування терфенадину, астемізолу, бепридилу, дизопірамід, галофантрину, левометадіолу, сертіндолу, мізоластину, цизаприду, триазоламу, перорально мідозоламу, дофетиліду, хінідину, пімозиду, інгібіторів ГМГ КоА-редуктази, що метаболізуються ферментом родини цитохрому СУР3А4 (цитохром Р450), таким як симвастатин і ловастатин. Одночасне застосування терфенадину/астемізолу з Нізоралом може стимулювати вентрикулярну аритмію, яка у деяких випадках є летальною (тріпотіння-мерехтіння шлуночків).

Одночасне застосування домперину протипоказане, оскільки може призвести до пролонгації інтервалу QT.

Одночасне застосування алкалоїдів ріжків, таких як дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін).

Одночасне застосування нісолдипіну.

Одночасне застосування еплеренону.

Одночасне застосування іринотекану.

Одночасне застосування еверолімусу.

Спосіб застосування та дози.

Нізорал слід приймати під час їди для максимальної абсорбції (всмоктування).

Дорослі.

- *Інфекції шкіри та системні інфекції*: 1 таблетка (200 мг) 1 раз на добу разом з їжею.
- *Висівкоподібний лишай*: 1 таблетка 1 раз на добу разом з їжею протягом 10 днів.
- *Вагінальний кандидоз*: 1 таблетка двічі на день під час їди протягом 5 днів. 2 таблетки можна застосовувати одночасно, або одну вранці, а іншу ввечері.
- *Профілактичне лікування пацієнтів з імунним дефіцитом* (інфекції, спричинені *Aspergillus*, однак не дуже чутливі): 2 таблетки на день (400 мг).

Діти.

- *Інфекції шкіри та системні інфекції*:
 - діти з масою тіла від 15 до 30 кг: ½ таблетки (100 мг) 1 раз на день під час їди.
- *Профілактичне лікування пацієнтів з імунним дефіцитом*: визначається індивідуально у межах 4-8 мг/кг маси тіла на день.

У рідких випадках у пацієнтів, які не відповідали на лікування Нізоралом, як правило, недостатній рівень у плазмі крові (менше 1 мкг/мл). Метод лікування таких пацієнтів має бути досліджений. Якщо лікування проводилось коректно, дозу можна збільшити до 400 мг 1 раз на день до досягнення рівня у плазмі крові щонайменше 3 мкг/мл.

Середня тривалість лікування:

Зазначену схему дозування препарату застосовують без перерви ще не менше 1 тижня після зникнення усіх симптомів захворювання, доки всі мікробіологічні дослідження не дадуть негативних результатів. Тому лише середній час наводиться для тривалості лікування:

- мікози шкіри, спричинені дерматофітами – приблизно 4 тижні;
- висівкоподібний лишай – 10 днів; гіпсохромні плями можуть персистувати потім тривалий час.
- кандидоз ротової порожнини та шкіри – 2-3 тижні;
- інфекції волосистої частини голови – 1-2 місяці;
- інфекції нігтів – 6-12 місяців; термін лікування залежить також від швидкості відростання уражених нігтів;
- системні кандидози – кілька місяців.

Побічні реакції.

З боку шлунково-кишкового тракту:

дуже рідко – диспепсія, нудота, абдомінальний біль, діарея, блювання.

З боку імунної системи:

дуже рідко – алергічні стани, включаючи анафілактичний шок, анафілактоїдні та анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк.

З боку центральної та периферичної нервової системи:

дуже рідко – головний біль, запаморочення, парестезії, сонливість, оборотне збільшення внутрішньочерепного тиску (наприклад, набряк диску зорового нерва, випуклість тім'ячка у немовлят).

З боку ендокринної системи:

дуже рідко – адренокортикальна недостатність.

З боку репродуктивної системи:

дуже рідко – еректильна дисфункція, гінекомастія, менструальні розлади та у виняткових випадках імпотенція. При застосуванні доз, що перевищують рекомендовані (200 мг або 400 мг на добу), рідко спостерігається оборотна гінекомастія, олігоспермія, дуже рідко – азооспермія. При терапевтичних дозах на рівні 200 мг 1 раз на день може спостерігатися транзиторне зниження рівня тестостерону у плазмі крові. Рівень тестостерону нормалізується через 24 години після припинення лікування препаратом Нізорал. При тривалому лікуванні

такими дозами Нізоралу рівень тестостерону, як правило, суттєво не відрізняється від контрольної групи.

З боку гепатобіліарної системи:

рідко – оборотне підвищення печінкових ензимів.

Дуже рідко – серйозна гепатотоксичність, включаючи жовтяницю, гепатит, печінковий некроз, підтверджений біопсією, цироз, печінкова недостатність, включаючи випадки, що призвели до трансплантації або летального кінця, змінені показники функції печінки. Під час лікування Нізоралом у деяких випадках спостерігається гепатит (імовірніше за все, ідіосинкразія до кетоконазолу). Як правило, це швидко минає при своєчасному припиненні лікування.

З боку системи крові:

у виняткових випадках спостерігалася тромбоцитопенія.

З боку органа зору:

дуже рідко – фотофобія.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

дуже рідко – кропив'янка, свербіж, висипання, алопеція, фоточутливість.

Передозування.

Специфічний антидот для кетоконазолу невідомий.

Хоча дози до 1200 мг для тривалих проміжків часу якоюсь мірою добре переносяться, може трапитися випадкове передозування. У цьому випадку рекомендоване як промивання шлунка бікарбонатом натрію (протягом першої години після прийому препарату), так і підтримуючі заходи. При необхідності можна застосувати активоване вугілля. Специфічні симптоми внаслідок гострого передозування на сьогодні не описані.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Нізорал спричиняє синдактилію у самок щурів при дозі 80 мг/кг маси тіла. Застосування препарату для лікування вагітних жінок не вивчалось. З цієї причини Нізорал не слід призначати під час вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційні переваги лікування можуть виправдати можливий ризик для ембріона. Оскільки Нізорал може потрапляти у грудне молоко, застосування препарату під час годування груддю не рекомендується.

Діти.

Документальне підтвердження застосування таблеток Нізоралу дітям, які мають вагу менше 15 кг, дуже обмежене. Тому не рекомендується застосовувати таблетки Нізоралу маленьким дітям.

Особливості застосування.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Знижена шлункова кислотність. При зниженій шлунковій кислотності абсорбція Нізоралу зменшується. Пацієнти, які одночасно з Нізоралом приймають препарати, що нейтралізують кислотність (гідроксид амонію), слід застосовувати їх не раніше ніж за 2 години після прийому Нізоралу. Пацієнтам з ахлоргідрією, хворим на СНІД, пацієнтам зі зниженою секрецією у зв'язку із застосуванням H₂-антагоністів та інгібіторів протонної помпи рекомендовано приймати Нізорал з колою.

Гепатотоксичність. Під час застосування перорального кетоконазолу спостерігались дуже рідкі випадки серйозної гепатотоксичності, включаючи випадки з летальним кінцем або такі, що потребували трансплантації печінки (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких пацієнтів не було явних факторів ризику щодо захворювань печінки. Випадки, що спостерігались, розвивались протягом першого місяця лікування, включаючи деякі протягом першого тижня. Кумулятивна доза лікування є фактором ризику для серйозної гепатотоксичності.

Ризик захворювання гепатитом підвищується у таких випадках: жінки старше 50 років, захворювання печінки в анамнезі, відомі алергічні реакції на лікарські засоби, довготривале лікування Нізоралом з одночасним застосуванням гепатотоксичних лікарських засобів.

Прийом таблеток Нізоралу пов'язаний із ризиком розвитку серйозного токсичного ураження печінки і тому їх застосування рекомендується лише у тих випадках, коли очікуваний позитивний ефект переважає потенційний ризик, приймаючи до уваги наявність інших протигрибкових препаратів.

Контролювання функції печінки. Важливо ознайомити хворих, які тривалий час лікуються препаратом Нізорал, щодо симптомів захворювання печінки, таких як підвищена стомлюваність, пропасниця, забарвлення сечі у темний колір і знебарвлення калу, жовтяниця. У таких пацієнтів лікування слід припинити негайно і провести відповідні аналізи функції печінки.

При наявності симптомів гепатиту чи при підтвердженні хвороби печінки при проведенні відповідних аналізів необхідно терміново припинити лікування. Іноді спостерігається асимптоматичне підвищення трансаміназ або лужної фосфатази. Ця асимптоматична реакція безпечна і не вимагає припинення лікування, але такі пацієнти мають знаходитися під наглядом лікаря. При лікуванні препаратом Нізорал більше двох тижнів необхідно контролювати функцію печінки: перед початком лікування, після 2 тижнів лікування та далі щомісяця). Коли життєво важливі показники не вимагають тривалого лікування хвороби, перед початком лікування кетоконазолом слід проводити оцінку співвідношення можливого ризику і переваг лікування.

Контроль функції наднирників. У добровольців при добовій дозі 400 мг і більше Нізорал спричинив зниження «кортизолової відповіді» при стимуляції за допомогою АКТГ. З цієї причини у пацієнтів із недостатністю функції надниркових залоз чи при їх функціонуванні за межами норми, а також у пацієнтів, які зазнають тривалих стресових впливів (значні хірургічні втручання, інтенсивне лікування тощо), необхідно контролювати функціонування надниркових залоз.

Мікотичний менінгіт не є показанням для Нізоралу через його низьку проникність у ліквор та тканини мозку.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Прийом препарату не впливає на швидкість реакції при керуванні автомобілем та роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

1. Лікарські засоби, які впливають на метаболізм кетоконазолу.

- Ензиміндукуючі лікарські засоби, такі як рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, ізоніазид і фенітоїн значно зменшують біодоступність кетоконазолу.
- Лікарські засоби, які впливають на шлункову кислотність: дивись «Особливості застосування».
- Ритонавір підвищує біодоступність кетоконазолу. Таким чином, при їх спільному застосуванні слід вирішити питання щодо зменшення дози кетоконазолу.

2. Вплив кетоконазолу на метаболізм інших ліків.

- Кетоконазол може бути інгібітором метаболізму лікарських засобів, які безпосередньо метаболізуються печінковими ферментами, особливо родини цитохромів Р450 (СYP 3A4). Результатом цього може бути підсилення та/чи подовження їх впливу, включаючи побічну дію.
- Прикладом можуть бути лікарські засоби, які не повинні застосовуватись під час лікування кетоконазолом: терфенадин, астемізид, інгібітори ГМГ КоА-редуктази, що метаболізуються ферментом родини цитохромів CYP3A4, такі як симвастатин і ловастатин.

Приклади включають:

лікарські засоби, протипоказані під час лікування Нізоралом.

- Терфенадин, астемізол, мізоластин, цизаприд, триазолам, перорально мідозолам, дофетилід, хінідин, пімозид, бепридил, галофантрин, дизопірамід, левацетилметадол (левометадол), сертіндол протипоказані, оскільки підвищення рівня у плазмі крові цих лікарських засобів може призвести до пролонгації інтервалу QT та рідких випадків тріпотіння-мерехтіння шлуночків.
- Одночасне застосування домперидону, оскільки може призвести до пролонгації інтервалу QT.
- Інгібітори ГМГ КоА-редуктази, що метаболізуються ферментом родини цитохрому СУР3А4 (цитохром Р450), такими як симвастатин і ловастатин.
- Одночасне застосування алкалоїдів ріжків, таких як дигідроерготамін, ергометрин (ергоновін), ерготамін та метилергометрин (метилергоновін).
- Одночасне застосування нісолдипіну.
- Одночасне застосування еплеренону.
- Одночасне застосування іринотекану.
- Одночасне застосування еверолімусу.

Лікарські засоби, вміст яких у плазмі крові, дію чи побічну дію слід контролювати. Дозу таких ліків при спільному призначенні з кетоконазолом слід при необхідності зменшити.

- Пероральні антикоагулянти:
- інгібітори ВІІ-протеази, такі як індинавір, саквінавір;
- деякі протипухлинні речовини, такі як препарати на основі алкалоїдів барвника (Vinca), бусульфан і доцетаксел;
- блокатори кальцієвих каналів, що метаболізуються СУР3А4 (цитохром Р450), такі як дигідропіридини та, можливо, верапаміл;
- деякі імунодепресанти: циклоспорин, такролімус, рапаміцин (відомий як сиролімус);
- деякі інгібітори ГМГ КоА-редуктази, які метаболізуються ферментом родини цитохрому СУР3А4, такі як аторвастатин;
- деякі глюкокортикостероїди, такі як будезонід, флутіказон, дексаметазон та метилпреднізолон;
- дигоксин (внаслідок пригнічення Р-глікопротеїну).
- інші: карбамазепін, буспірон, альфентаніл, силденафіл, алпрозолам, бротизолам, мідазолам IV, рифабутин, триметрексат, ебастин, ребоксетин, цілостазол, елетриптан, фентаніл, кветіапін, репаглінід, соліфенацин, толтеродин.

Серед вкрай рідких випадків, про які повідомлялось, зустрічалась дисульфірам-подібна реакція на алкоголь, що характеризується почервонінням, висипаннями, периферичним набряком, нудотою та головним болем. Усі симптоми повністю зникають через кілька годин.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кетоконазол – синтетичне похідне імідазолдіоксолану, що має фунгіцидну активність. Механізм дії оснований на пригніченні цитохрому Р450 грибів. У результаті цього механізму блокується зміна певних стеролів у стінці клітини дріжджів та грибів так як і дія деяких ензимів клітини, пов'язаних зі стінкою. Проникність стінки клітин порушується і пероксиди та попередники ергостеролу акумулюються у клітині, що з часом призводить до загибелі клітини. Вибірковість для дріжджів та грибів забезпечується специфічною схильністю Нізоралу до пригнічення біосинтезу ергостеролу. Дріжджі та гриби залежать значною мірою від цього біосинтезу для забезпечення нормальної проникності мембран клітин.

Спектр дії: дерматофіти, дріжджі (*Candida*, *Pityrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*), диморфних і вищих грибів (еуміцетів). Менш чутливі: *Aspergillus ssp.*, *Sporothrix schenckii*, деякі *Dermatiaceae*, *Mucor spp.* та інші фікоміцети, за винятком *Entomophthorales*.

Фармакокінетика.

Нізорал – слабкий двоосновний лікарський засіб, який практично не розчиняється у нейтральній або слабкокислій воді. Нізорал легко розчиняється у водному розчині з рН нижче 3, тому він розчинний у шлунковому соку. Через його ліпофільність резорбція покращується, якщо таблетки застосовувати до або під час прийому жирної їжі. При рН нижче 3 та наявності

їжі біодоступність становить 76 %. Якщо умови не ідеальні, біодоступність може бути значно нижчою. Зв'язування Нізоралу з білками плазми крові становить від 93 % до 96 %. Після одноразового перорального застосування у дозі 200 мг середня пікова концентрація 2-3 мг/мл у плазмі крові досягається через 1-2 години. Виділення з плазми крові – двофазове, з дозозалежним періодом напіввиведення від ½ до 9 годин у другій фазі. З підвищенням дози збільшення площі під кривою було більше ніж дозопропорційне. Нізорал переважно метаболізується печінкою та виводиться з калом. Через 4 дні після застосування разової дози виділилось 70 % дози; 57 % виділилося з калом, 20-65 % з яких – незмінений кетоконазол; 13 % виділилося з сечею, 2,4 % з яких складав незмінений кетоконазол. Дуже мало активної субстанції виводиться з жовчею та сечею і немає активних метаболітів. Головними шляхами метаболізму є окислення та розщеплення імідазолового і гіперазинового кілець, окисне о-деалкілування та ароматичне гідроксилювання. Нізорал концентрується головним чином у шкірі, тому що перенос через секрет сальних залоз та потові залози такий же самий, як і через кров. Проникнення до центральної нервової системи низьке. Встановлено, що Нізорал виділяється у грудне молоко собак та незначною мірою проникає через плаценту у щурів. Концентрація в ембріональній тканині у щурів низька (менше 10 % концентрації у матері).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі, плоскі таблетки зі скошеною кромкою та напівнасічкою з одного боку, з написом K/200 – з одного боку та Janssen – з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі до 30 °C у сухому та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Картонна пачка містить 1 або 3 блістери по 10 таблеток.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Янссен-Сілаг С.п.А., Італія.

Janssen Cilag S.p.A., Italy.

Місцезнаходження.

Via C. Янссен I-04010 Борго Сан Мішель, Латіна, Італія.

Via C. Janssen I-04010 Borgo San Michele, Latina, Italy.