

# АРГУМЕЛ

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Аргумел.

**Международное непатентованное название:** Кетоконазол.

**Лекарственная форма:** Таблетки для приема внутрь.

**Состав:** каждая таблетка содержит:

Кетоконазол USP 200 мг;

**Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковое средство. Производные имидазола.

**Код АТХ:** J02AB02.

**Фармакологические свойства:**

**Фармакодинамика:**

Кетоконазол - это синтетический противогрибковый препарат широкого спектра действия, эффективный при пероральном приеме. Он замедляет биосинтез эргостерина в грибах и изменяет состав остальных липидных компонентов мембраны клеток. Оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие относительно дерматофитов (*Microrporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), дрожжей (*Candida*, *Pityrosporum*, *Torulopsis*, *Cryptosoccus*), диморфных грибов (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*, *Parasoccidioides*) зумицетов и остальных грибов. Менее чувствительными являются такие микроорганизмы: *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii*, некоторые виды *Dermatiaceae*, *Mucor* spp. и другие фикомицеты, за исключением *Entomophthorales*. Кетоконазол эффективный для лечения, как местных, так и системных грибковых инфекций.

У людей кетоконазол подавляет действие некоторых ферментов Р450 печени, особенно ферментов группы СYP 3А, и таким образом, он может снижать выведение паралельно назначенных лекарств, метаболизм которых зависит от таких ферментов. Высокие дозы (более 400 мг в сутки) кетоконазола уменьшают реакцию кортизола на стимуляцию АКГГ. Долговременное лечение может снизить уровень тестостерона у мужчин.

**Фармакокинетика:**

После перорального использования кетоконазол хорошо всасывается: его биодоступность достигает 75%, а концентрации в сыворотке значительно превышают минимальную концентрацию подавления большинства грибковых инфекций. Воздействие кетоконазола пропорционально его дозе. Поскольку он является слабым двуосновным средством, он требует наличия кислой среды для растворения и всасывания. Максимальные уровни в плазме (в среднем, приблизительно 3,5 мкг/мл) достигаются в течение 1-2 часа после перорального приема разовой дозы 200 мг кетоконазола вместе с едой.

Кетоконазол широко распространяется в организме; его наиболее высокие концентрации определяются в печени, лёгких, почках, костном мозге и миокарде. Лишь незначительное количество кетоконазола попадает в цереброспинальную жидкость. Кетоконазол приблизительно на 99% связывается с белками плазмы (в основном, с альбумином) *in vitro*. Последующее выведение из плазмы происходит в две стадии с часом полувыведения 2 часа в течение первых 10 час и часом полувыведения 8 час - в дальнейшем. После всасывания в желудочно-кишечного тракте кетоконазол превращается в несколько неактивных метаболитов. Приблизительно 13 % (из которых 2 - 4% - в неизменной форме) принятой дозы выводятся с мочой. Основной путь выведения - с желчью.

**Показания к применению:**

- поверхностная или глубокая грибковая инфекция кожи, волос и ногтей, вызванная дерматофитами и /или дрожжами (дерматомикоз, онихомикоз, *Candida regionixis*, отрубевидный лишай, сухая перхоть, фолликулит, вызванный *Pityrosporum*, хронический кандидоз, который поражает кожу и слизистые оболочки), если эти инфекции нельзя лечить средствами для наружного использования или они не реагируют на местное лечение;
- кандидоз ротовой полости и желудочно-кишечного тракта;
- хронический и рецидивный вагинальный кандидоз;
- системные грибковые инфекции (системный кандидоз, параккоцидиоидомикоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз). Продолжение парентерального лечения миконазолом;
- профилактическое лечение пациентов со сниженным иммунитетом (унаследованным или вызванным заболеванием или лекарствами), которые имеют риск поражения грибковыми инфекциями. Поскольку кетоконазол почти не проникает через гематоэнцефалический барьер препарат Аргумел не применяют для лечения грибкового менингита.

**Противопоказания:**

- гиперчувствительность к составу препарата;
- острые или хронические заболевания печени;
- дети до 3-х лет (для данной лекарственной формы) и массой тела до 15 кг (эффективность и безопасность не изучены).

**Беременность и лактация:**

Аргумел нельзя назначать в период беременности, если только потенциальные преимущества не оправдывают возможный риск для плода. Кетоконазол выводится в грудное молоко, поэтому матери, которые лечатся препаратом Аргумел, не должны кормить грудью.

**Способ применения и дозы:**

**Дозы для взрослых.**

**Для лечения системных инфекций кожи и желудочно-кишечного тракта взрослым и детям с массой тела более 30 кг** рекомендуется принимать по 1 таблетке препарата Аргумел (200 мг) ежедневно вместе с едой. Если эта доза не вызывает адекватную реакцию, дозу можно увеличить до двух таблеток (400 мг) один раз за сутки.

**Детям с массой тела до 30 кг** рекомендуется принимать от 50 до 100 мг препарата Аргумел один раз на день в зависимости от массы тела (приблизительно 3-5 мг/кг массы тела в сутки). Вообще, этой схемы дозировки следует придерживаться в течение не менее одной недели после исчезновения всех симптомов или до того времени, пока результаты высевания культур станут негативными.

**Для лечения вагинального кандидоза** рекомендуется принимать 2 таблетки в сутки в течение 5 дней.

Средняя длительность лечения:

вагинальный кандидоз - 5 дней; микоз кожи, вызванный дерматофитами - от 2 до 6 недель; отрубевидный лишай - 10 дней; микоз рота и кожи, вызванный кандидами - от 2 до 3 недель; инфекции волос - от 1 до 2 месяцев; инфекции ногтей - от 6 до 12 месяцев (в зависимости от скорости роста ногтей необходимо полное вырастание пораженного ногтя); системный микоз – от 1 до 2 месяцев; кокцидиоидомикоз, параккокцидиоидомикоз или гистоплазмоз - от 3 до 6 месяцев. Для профилактического лечения взрослых с иммунодефицитом рекомендуется принимать по 2 таблетки (400мг) в сутки, а детям - по 4-8 мг/кг массы тела, но не более 400 мг в сутки.

Не требуется особого снижения дозы для пациентов, которые страдают заболеваниями почек или находятся на диализе. Пациентам с острым или хроническим заболеванием печени нельзя принимать препарат Аргумел. В случае пропущенной дозы следует принять её как можно скорее, поскольку в организме следует поддерживать постоянное количество лекарств. Если до приема следующей дозы за графиком осталось мало времени, необходимо принять только эту следующую дозу, не удваивая её.

**Побочные действия:**

**Со стороны пищеварительной системы:** снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, токсический гепатит (повышение активности «печеночных» трансаминаз или щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия).

**Со стороны ЦНС:** головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, обратимое повышение внутричерепного давления.

**Со стороны органов чувств:** фотофобия.

**Со стороны органов кроветворения:** тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия.

**Аллергические реакции:** крапивница, кожная сыпь, лихорадка, очень редко - анафилактический шок, анафилактоидные и анафилактические реакции, ангионевротический отек.

**Со стороны мочеполовой системы:** снижение либидо у мужчин, олигоспермия, импотенция, нарушения менструального цикла.

**Прочие:** алопеция, гинекомастия (обратимая), временное снижение концентрации тестостерона в плазме крови (нормализуется менее чем через 24 ч после приема).

**Передозировка:**

**Симптомы:** тошнота, рвота, головокружение и боль. Иногда достаточно уменьшить дозу, а в более тяжелых случаях, связанных с ощущением покалывания и спазмами, следует немедленно прекратить прием препарата Аргумел.

**Лечение:** при приеме чрезмерного количества таблеток, следует вызывать рвоту и сделать промывание желудка, а также, принять активированный уголь. Необходимо постоянное наблюдение и симптоматическое лечение. Специфического антидота к этим лекарствам нет.

**Лекарственные взаимодействия:**

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм кетоконазола.

Индукторы микросомального окисления, такие как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, изониазид, невирапин и фенитоин значительно снижают биодоступность кетоконазола. Применение кетоконазола с такими препаратами не рекомендуется;

Ритонавир повышает биодоступность кетоконазола, вследствие этого при совместном приеме необходимо уменьшить дозу кетоконазола.

Влияние кетоконазола на метаболизм других лекарственных препаратов:

Кетоконазол может усиливать или пролонгировать действие лекарственных препаратов, метаболизирующихся с участием цитохрома Р450, особенно из группы СYP3А.

Нельзя назначать при проведении курса лечения кетоконазолом:

Терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, бепридил, дизопирамид, галофантрин, левометадил, домперидон и сертиндол. Увеличивается риск возникновения тяжелой желудочковой тахикардии, в т.ч. типа «пируэт»;

Мидазолам и триазолам (пероральные формы), метаболизируемые изоферментом СYP3А4 ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА, такие как симвастатин и ловастатин, алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин), нисолдипин, эплеренон, ириротекан, эверолиму. Усиливаются эффекты, в том числе побочные, этих препаратов.

Препараты, при назначении которых необходимо следить за их концентрацией в плазме крови, выраженностью терапевтических эффектов и побочным действием (их дозировка при совместном приеме с кетоконазолом при необходимости должна быть уменьшена):

Пероральные антикоагулянты;

Ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как индинавир, саквинавир;

Некоторые противоопухолевые препараты, такие как алкалоиды Барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, эрлотиниб, иматиниб;

Метаболизируемые изоферментом СYP3А4 блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда и, возможно, верапамил;

Некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, такролимус, сиролимус;

Силденафил, толтеродин;

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

Некоторые глюкокортикостероиды, такие как будесонид, флютиказон, дексаметазон и метилпреднизолон;

Другие препараты: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпрозолам, бротизолам, рифабутин, триметрексат, эбастин, ребоксетин, кветиапин, солифенацин, цилостазол, элетриптан, фентанил, репаглинид.

Этанол и другие гепатотоксические лекарственные средства увеличивают риск развития повреждений печеночной паренхимы. При совместном употреблении этанола возможно возникновение дисульфирамоподобных реакций.

Ослабляет эффект амфотерицина В.

Снижает стимулирующее действие кортикотропина на надпочечники.

Повышает риск развития кровотечения «прорыва» при одномоментном использовании пероральных контрацептивов с низким содержанием гормонов.

Усиливает токсичность фенитоина.

Антацидные и антихолинергические лекарственные средства, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов и другие лекарственные средства, снижающие кислотность желудочного сока, уменьшают всасывание кетоконазола.

**Особые указания:**

Перед началом лечения необходимо оценить функцию печени для исключения острых или хронических ее заболеваний, во время лечения необходимо часто и регулярно контролировать функцию печени у всех пациентов для того, чтобы не пропустить первые признаки гепатотоксичности. Суммарно получаемая доза кетоконазола (на курс лечения) является фактором риска тяжелой гепатотоксичности.

У женщин старше 50 лет, при наличии заболеваний печени в анамнезе, при лекарственной непереносимости, приеме гепатотоксических лекарственных средств, а также, если длительность лечения препаратом превышает 2 недели, необходимо контролировать функцию печени до начала лечения, через 2 недели лечения и затем ежемесячно, так как у этих категорий пациентов риск токсического действия препарата на печень увеличивается.

Очень важно ознакомить пациентов, которым необходимо длительное лечение препаратом, с симптомами заболевания печени (повышенная утомляемость, упадок сил, 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. Если лечение кожных поражений проводилось глюкокортикостероидами, то кетоконазол назначают не ранее чем через 2 недели после их отмены.

Пациентам, принимающим антацидные препараты (например, гидроксид алюминия), следует принимать их не ранее, чем через 2 ч после приема препарата.

У больных с ахлоргидрией или гипохлоргидрией из-за непредсказуемого снижения степени всасывания кетоконазол может оказаться малоэффективным при пероральном приеме. Употребление кислых напитков повышает всасывание кетоконазола.

При применении в дозе 400 мг и более наблюдается снижение «кортизолового ответа» при стимуляции надпочечников адренкортикотропным гормоном (АКТГ), поэтому в период лечения необходимо контролировать функцию надпочечников у пациентов с надпочечниковой недостаточностью, а также у пациентов, подвергающихся значительным стрессовым воздействиям (в т.ч. обширные хирургические вмешательства).

**Влияние на способность управлять автомобилем и использовать технические приспособления:**

Как правило, кетоконазол не влияет на способность управлять автомобилем и использовать другие технические средства, но у некоторых пациентов он может повлечь головокружение. Поэтому пациенты, которые чувствуют головокружение после приема этих лекарств, не должны управлять автомобилем и заниматься другой небезопасной деятельностью.

**Форма выпуска:**

10 таблеток в каждом блистере ПВХ. Один блистер вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

**Условия хранения:**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С и в местах, недоступных для детей.

**Срок годности:**

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска:**

По рецепту врача.