МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Атифин®

Atifin®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000090-070817
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Атифин®

Международное непатентованное наименование: тербинафин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

на 1 таблетку:

Действующее вещество:

Тербинафина гидрохлорид 281,0 мг, что соответствует тербинафину 250,0 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, повидон, тальк, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: D01BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тербинафин относится к группе аллиламинов, обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в том числе дерматофитов. В низких концентрациях оказывает фунгицидное действие на дерматофиты *Trychophyton spp. (T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, T. verrucosum, T.violaceum), Microsporum canis, Epidermophyton floccosum*, плесневые грибы (например, *Scopulariopsis*

brevicalius), дрожжевые грибы, главным образом, *Candida albicans*, и некоторые диморфные грибы. На грибы *Candida spp.* и его мицелиальные формы оказывает в зависимости от вида гриба фунгицидное или фунгистатическое действие.

Тербинафин нарушает ранний этап биосинтеза основного компонента клеточной мембраны гриба эргостерола путём ингибирования фермента скваленэпоксидазы.

Скваленэпоксидаза не связана с изоферментом CYP450, поэтому тербинафин не влияет на метаболизм гормонов и лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с изоферментом CYP450.

При приеме препарата внутрь в коже, волосах и ногтях создаются концентрации тербинафина, обеспечивающие фунгицидное действие.

При приеме внутрь не эффективен при лечении разноцветного лишая, вызванного *Pityrosporum ovale, Pityrosporum orbiculare (Malassezia furfur).*

Фармакокинетика

После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется (> 70 %), абсолютная биодоступность тербинафина вследствие эффекта «первичного прохождения» через печень составляет примерно 50 %. После однократного приема тербинафина внутрь в дозе 250 мг его максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,5 ч и составляет 1,3 мкг/мл. C_{max} тербинафина в плазме крови при постоянном его применении, в среднем, увеличилась на 25 % по сравнению с однократным приемом, значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличилось в 2,3 раза. Исходя из увеличения AUC, можно рассчитать эффективный период полувыведения (30 ч). Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (значение AUC увеличивается менее чем на 20 %), но коррекции дозы тербинафина при одновременном приеме с пищей не требуется.

Тербинафин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99 %). Он быстро проникает через дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое эпидермиса. Тербинафин также проникает в секрет сальных желез, что обеспечивает высокую концентрацию в волосяных фолликулах, волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластинки в первые несколько недель после начала терапии.

Метаболизируется быстро и в существенной степени при участии, как минимум, семи изоферментов цитохрома Р450. Основную роль играют изоферменты CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. В результате биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, не обладающие противогрибковой активностью и выводящиеся преимущественно почками.

Не выявлено изменений равновесной концентрации тербинафина в плазме крови в зависимости от возраста.

У пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек (клиренс креатинина [КК] < 50 мл/мин) и с заболеваниями печени возможно снижение клиренса тербинафина на 50 %.

Выделяется с грудным молоком.

Показания к применению

Поверхностные микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами: онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами; микоз волосистой части головы; дерматомикоз туловища, голеней, стоп; кандидоз кожи, когда локализация, выраженность или распространённость инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тербинафину и другим компонентам препарата.
- Детский возраст до 3 лет и/или дети с массой тела менее 20 кг (для данной лекарственной формы);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- Хроническое или активное заболевание печени;
- Не рекомендуется применять препарат Атифин® у пациентов с нарушениями функции почек (КК менее 50 мл/ или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), поскольку применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено.

С осторожностью

Нарушение функции почек (КК более 50 мл/мин), угнетение костномозгового кроветворения, псориаз, кожная красная волчанка, системная красная волчанка, беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные доклинических исследований не дают оснований предполагать наличие нежелательных явлений в отношении фертильности и токсического действия на плод. Поскольку клинический опыт применения тербинафина у беременных очень ограничен,

не следует применять препарат Атифин® во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от проведения терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Тербинафин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата Атифин® следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от времени приема пищи, запить водой. Желательно применять препарат в одно и то же время суток.

Длительность курса лечения и режим дозирования устанавливается в индивидуальном порядке и зависит от локализации процесса и тяжести заболевания.

Взрослые: 250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Дети:

Масса тела ребенка	**Доза**
20-40 кг	125 мг (½ таблетки по 250 мг) 1 раз в сутки
Более 40 кг	250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки

Длительность лечения различна и зависит от показаний и тяжести инфекции.

Заболевание	**Длительность лечения**
Инфекции кожи	
Дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков)	2-6 недель
Дерматомикоз туловища, голеней и паховый дерматомикоз	2-4 недели
Кандидоз кожи	2-4 недели
Полное исчезновение проявлений инфекции и жалоб, связанных с ней, может наступить не ранее чем через несколько недель после микологического излечения.	
Инфекции волос и волосистой части головы	
Микоз волосистой части головы	4 недели
Микоз волосистой части головы наблюдается преимущественно у детей.	
Онихомикозы	6-12 недель
Онихомикоз кистей	6 недель
Онихомикоз стоп	В большинстве случаев достаточно 12 недель лечения. Некоторым пациентам, которые имеют сниженную скорость роста

	ногтей, может потребоваться более длительное лечение. Оптимальный клинический эффект наблюдается спустя несколько месяцев после микологического излечения и прекращения терапии. Это определяется тем периодом времени, который необходим для отрастания здорового ногтя.

Пациенты пожилого возраста

Нет оснований предполагать, что для лиц пожилого возраста требуется изменять режим дозирования препарата, или что у них отмечаются побочные действия, отличающиеся от таковых у пациентов более молодого возраста. В случае применения в этой возрастной группе препарата в таблетках следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

По данным клинических исследований

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко: нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения. В случае развития качественных или количественных изменений со стороны форменных элементов крови следует установить причину нарушений и рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата или при необходимости о прекращении терапии препаратом Атифин®.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко: анафилактоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль;

нечасто: нарушения вкусовых ощущений, включая их утрату (обычно восстановление происходит в пределах нескольких недель после прекращения лечения);

очень редко: головокружение, парестезия, гипестезия;

частота неизвестна: имеются отдельные сообщения о случаях длительных нарушений вкусовых ощущений. В отдельных случаях на фоне приема препарата отмечалось снижение потребления пищи, которое приводило к значительному уменьшению веса.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

очень часто: чувство переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженная боль в животе, диарея.

Нарушения со сторон печени и желчевыводящих путей:

редко: гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы);

очень редко: случаи развития тяжелой печеночной недостаточности (некоторые с летальным исходом или требующие трансплантации печени). В большинстве случаев, когда развивалась печеночная недостаточность, пациенты имели серьезные сопутствующие системные заболевания, и причинно-следственная связь печеночной недостаточности с приемом тербинафина была сомнительной.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто: нетяжелые кожные реакции (кожная сыпь, крапивница);

очень редко: серьезные кожные реакции (в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), псориазоподобные высыпания на коже или обострение псориаза, выпадение волос (причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена).

В случае если развивается прогрессирующая кожная сыпь, лечение препаратом Атифин® следует прекратить.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

очень часто: артралгия, миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень редко: чувство усталости.

Пострегистрационное применение (частота нежелательных явлений не может быть установлена)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, синдром, подобный сывороточной болезни.

Нарушения психики: симптомы тревоги и депрессии вторичные по отношению к нарушениям вкуса.

Нарушения со стороны нервной системы: потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, пониженное обоняние.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: тугоухость, нарушение слуха, шум в ушах.

Нарушения со стороны сосудов: васкулит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: реакции фоточувствительности (например, фотодерматоз, фотосенсибилизация и полиморфная световая сыпь).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: гриппоподобный синдром, повышение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Передозировка

Симптомы: имеются сообщения о нескольких случаях передозировки (принятая доза тербинафина до 5 г), при которых отмечались головная боль, тошнота, боль в эпигастрии и головокружение.

Лечение: промывание желудка с последующим применением активированного угля, при необходимости – симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на тербинафин

Плазменный клиренс тербинафина может ускоряться под влиянием препаратов – индукторов метаболизма и подавляться под влиянием ингибиторов системы цитохрома Р450. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов и препарата Атифин® может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего.

Циметидин может усиливать действие тербинафина или увеличивать его концентрацию в плазме крови. Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33 %.

Флуконазол увеличивает C_{max} и AUC тербинафина на 52 % и 69 %, соответственно, в связи с угнетением изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Подобное увеличение экспозиции

тербинафина может возникать при применении других препаратов, ингибирующих изоферменты CYP2C9 и CYP3F4, например, кетоконазола и амиодарона.

Рифампицин может ослаблять действие тербинафина или уменьшать его концентрацию в плазме крови. Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100 %.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

Результаты исследований, проведенных в условиях *in vitro* и у здоровых добровольцев, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления клиренса большинства препаратов, которые метаболизируются при участии системы цитохрома Р450 (например, терфенадина, триазолама, толбутамина или контрацептивов для приема внутрь), за исключением тех, которые метаболизируются с участием изофермента CYP2D6.

Тербинафин не влияет на клиренс феназона или дигоксина.

Тербинафин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику флуконазола. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий между тербинафином и компонентами ко-тримоксазола (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином.

Имеются сообщения о нескольких случаях нарушения менструального цикла (острое кровотечение и нарушение менструального цикла) у пациенток, принимавших препарат Атифин® одновременно с контрацептивами для приема внутрь. При этом частота этих нарушений не превышает среднюю частоту у пациенток, принимающих только контрацептивы для приема внутрь.

Тербинафин может усиливать действие кофеина или увеличивать его концентрацию в плазме крови. Тербинафин снижает клиренс кофеина при внутривенном введении на 19 %.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом CYP2D6. Эти данные могут оказаться клинически значимыми для тех препаратов, которые метаболизируются преимущественно этим изоферментом: трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты IA, IB, IC класса и ингибиторы моноаминооксидазы типа В, в том случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82 %.

В исследованиях на здоровых добровольцах с активным метаболизмом декстрометорфана (противокашлевое средство и субстрат изофермента CYP2D6) тербинафин увеличил метаболический коэффициент декстрометорфан/декстрорфан в моче в 16-97 раз. Таким

образом, тербинафин у лиц с высокой активностью изофермента CYP2D6 может снизить активность последнего.

Тербинафин может ослаблять действие циклоспорина и уменьшать его концентрацию в плазме крови. Тербинафин повышает клиренс циклоспорина на 15 %.

Особые указания

Препарат Атифин® в лекарственной форме таблетки не эффективен при разноцветном (отрубевидном) лишае.

Нерегулярное применение или досрочное завершение лечения препаратом Атифин® повышает риск развития рецидива. Если через 2 недели применения препарата Атифин® не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.

До начала терапии препаратом Атифин® в таблетках необходимо определить, имеются ли у пациента в анамнезе заболевания печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими заболеваниями печени, так и без них. Поэтому рекомендуется контролировать функцию печени до начала терапии и через 4-6 недель от начала терапии. Тербинафин следует немедленно отменить в случае повышения активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно информировать лечащего врача о возникновении на фоне приема препарата таких симптомов, как стойкая тошнота, отсутствие аппетита, чувство усталости, рвота, боль в правом подреберье, желтуха, повышенная утомляемость, темный цвет мочи или светлый кал. В случае появления подобных симптомов необходимо немедленно прекратить прием препарата и провести исследование функции печени.

Не рекомендуется применять препарат Атифин® пациентам с хроническим заболеванием печени.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с угнетением костномозгового кроветворения, кожной красной волчанкой или системной красной волчанкой.

Необходимо осуществлять постоянное наблюдение за пациентами, одновременно получающими препараты, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2D6 (такими как трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты IA, IB, IC класса и ингибиторы моноаминооксидазы типа B) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

У пациентов с псориазом тербинафин следует применять с особой осторожностью, поскольку в очень редких случаях тербинафин может спровоцировать обострение заболевания.

Дерматологические эффекты

При применении тербинафина в очень редких случаях возможны серьезные кожные реакции (в том числе, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз). При прогрессировании кожной сыпи препарат следует отменить.

Гематологические эффекты

При приеме тербинафина внутрь очень редко регистрировались изменения со стороны крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения). В случае развития качественных или количественных изменений со стороны форменных элементов крови следует установить причину нарушений и рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата или при необходимости о прекращении терапии препаратом Атифин®.

Нарушение функции почек

Поскольку применение тербинафина у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л) недостаточно изучено, препарат Атифин® не рекомендуется применять у данной категории пациентов (см. подраздел «Фармакокинетика»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата Атифин® на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом, пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, 250 мг.

По 7 таблеток в блистере из комбинированного материала пленки ПВХ/ПВДХ-алюминиевой фольги (PVC/PVDC и Al-фольги).

По 2 или 4 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производство готовой лекарственной формы

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Первичная упаковка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Вторичная/потребительская упаковка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Производитель (Выпускающий контроль качества)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И.К. Моногова

KRKA tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 9452