Инструкция
по медицинскому применению препарата
ТЕРБИФИН®

Регистрационный номер:

Торговое название: Тербифин®

Международное непатентованное название: тербинафин

Лекарственная форма: таблетки

Состав
Каждая таблетка содержит:
Активное вещество – тербинафина гидрохлорид в количестве, эквивалентном тербинафину 250 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон К-30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Описание
Круглые двояковыпуклые таблетки почти белого цвета с гладкой поверхностью с обеих сторон.

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, таких как Trichophyton (например T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum (например M. canis), Epidermophyton floccosum, а также дрожжевых грибов рода Candida (например, C. Albicans) и Pityrosporum. В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стеринов в клетке гриба. Это ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие

тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома Р450.
При назначении Тербифина® внутрь в коже, волосах и ногтях создаются концентрации препарата, обеспечивающие фунгицидное действие.

Фармакокинетика
После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется (>70%); абсолютная биодоступность тербинафина вследствие эффекта «первого прохождения» составляет примерно 50%. После однократного приема тербинафина внутрь в дозе 250 мг его максимальная концентрация в плазме (Cmax) достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его Cmax увеличивалась в среднем на 25% больше, по сравнению с однократным приемом; AUC увеличилась в 2.3 раза. Исходя из увеличения AUC, можно рассчитать эффективный период полувыведения (30 часов). Прием пищи в незначительной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20%), поэтому не требуется коррекции дозы Тербифина® при одновременном приеме с пищей.
Тербинафин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%). Он быстро проникает через дермальный слой кожи и концентрируется в липофильном роговом слое. Тербинафин также проникает в секрет сальных желез, что приводит к созданию высоких концентраций 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.
Тербинафин метаболизируется быстро и в существенной степени при участии как минимум семи изоферментов цитохрома Р450, при этом основную роль играют изоферменты CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. В результате биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, не обладающие противогрибковой активностью и выводящиеся преимущественно с мочой.
Не выявлено изменений равновесной концентрации тербинафина в плазме в зависимости от возраста.
В фармакокинетических исследованиях разовой дозы Тербифина® у больных с сопутствующими нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) и с заболеваниями печени была показана возможность снижения клиренса препарата на 50%.

Показания к применению
- Микозы волосистой части головы.
- Онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами.
- Грибковые инфекции кожи – лечение дерматомикозов туловища, голеней, стоп, а также дрожжевых инфекций кожи, вызываемых грибами рода Candida (например, Candida albicans) – в тех случаях, когда локализация, выраженность или распространенность инфекции обусловливают целесообразность

пероральной терапии.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к тербинафину или к любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Дети весом менее 40 кг, хронические или активные заболевания печени, тяжелая почечная недостаточность (КК менее 50 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность.

С осторожностью
При почечной недостаточности, алкоголизме, угнетении костномозгового кроветворения, опухолях, болезнях обмена веществ, окклюзионных заболеваниях сосудов конечностей.
Не рекомендуется назначать Тербифин® пациентам с хроническими или активными заболеваниями печени. До назначения Тербифина® в таблетках необходимо определить, имеются ли у пациента предшествующие заболевания печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими заболеваниями печени, так и без них. Пациенты, которым назначают Тербифин®, 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, боли в правом подреберье, желтуха, темная моча или светлый кал. В случае появления подобных симптомов необходимо немедленно прекратить прием препарата и провести исследование функции печени.

Применение при беременности и в период лактации
Данные экспериментальных исследований не дают оснований предполагать наличие нежелательных явлений в отношении фертильности и токсического действия на плод. Поскольку клинический опыт применения Тербифина® у беременных женщин очень ограничен, не следует применять препарат во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от проведения терапии превышает потенциальный риск.
Тербинафин выделяется с грудным молоком, поэтому женщины, получающие Тербифин® внутрь, не должны кормить грудью.

Способ применения и дозы
Длительность курса лечения и режим дозирования устанавливается индивидуально и зависит от локализации процесса и тяжести заболевания. Взрослым и детям весом более 40 кг обычно назначают внутрь после еды по 1 таблетке (250 мг) один раз в сутки.

Инфекции кожных покровов
Рекомендуемая продолжительность лечения:
Дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков): 2-6 недель.

Дерматомикоз туловища, голеней: 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
Рекомендуемая продолжительность лечения:
Микоз волосистой части головы: 4 недели.
Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Онихомикоз
Продолжительность лечения составляет у большинства пациентов от 6 до 12 недель. При онихомикозе кистей в большинстве случаев достаточно 6-ти недель лечения. При онихомикозе стоп в большинстве случаев достаточно 12-ти недель лечения. Некоторым больным, 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.

Применение у лиц 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
Тербифин® в целом переносится хорошо. Побочные эффекты обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Ниже приведены нежелательные явления, которые наблюдались в ходе клинических исследований или после выхода препарата на рынок.
При оценке частоты встречаемости побочных эффектов использованы следующие градации: «очень часто» (V_1/10), «часто» (от V_1/100<1/10), «иногда» (V_1/1000 <1/100), «редко» (V_1/10000 <1/1000), «очень редко» (V_1/10000), включая изолированные сообщения.
Со стороны системы кроветворения: очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, повышение активности «печеночных» трансаминаз, лимфопения.
Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка.
Со стороны нервной системы: часто – головная боль; иногда – нарушения вкусовых ощущений, включая их утрату (обычно восстановление происходит в

пределах нескольких недель после прекращения лечения). 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.
Со стороны печени: редко – гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы), включая очень редкие случаи развития тяжелой печеночной недостаточности (некоторые со смертельным исходом или требующие трансплантации печени).
Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): очень часто – чувство переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота. Слабо выраженные боли в животе, диарея.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – не тяжелые кожные реакции (сыпь, крапивница), очень редко – серьезные кожные реакции (в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз); псориазоподобные высыпания на коже или обострения псориаза. Очень редко отмечались случаи выпадения волос, хотя причинно-следственная связь этого явления с приемом препарата не установлена.
В случае, если развивается прогрессирующая кожная сыпь, лечение Тербифином® следует прекратить.
Со стороны скелетно-мышечной системы: очень часто – артралгия, миалгия.
Прочие: очень редко – чувство усталости.

Передозировка
Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки (принятая доза препарата составила до 5 г), при которых отмечались головная боль, тошнота, боль в эпигастральной области и головокружение.
Рекомендуемое в случае передозировки лечение включает мероприятие по выведению препарата, в первую очередь путем назначения активированного угля и промывания желудка; при необходимости проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

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 цитохрома Р450. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов и Тербифина® может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего.
Циметидин может усиливать действие тербинафина или увеличивать его концентрацию в плазме. Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33%.
Рифампицин может ослаблять действие тербинафина или уменьшать его концентрацию в плазме. Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100%.
Влияние тербинафина на другие лекарственные средства
Результаты исследований, проведенных *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, толбутамида или пероральных контрацептивов), за исключением тех, которые метаболизируются с участием CYP2D6.
Тербинафин не влияет на клиренс антипирина или дигоксина.
Имеются сообщения о нескольких случаях нарушения менструального цикла у пациенток, принимавших Тербифин® совместно с пероральными контрацептивами, хотя частота этих нарушений не превышает среднюю частоту таких нарушений у пациенток, принимающих только пероральные контрацептивы.
Тербинафин может усиливать действие кофеина или увеличивать его концентрацию в плазме. Тербинафин снижает клиренс кофеина на 20%.
В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый ферментом 2D6 (CYP2D6). Эти данные могут оказаться клинически значимыми для тех препаратов, которые метаболизируются преимущественно этим ферментом: трициклические антидепрессанты, бета –адреноблокаторы. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты класса 1С и ингибиторы моноаминоксидазы В типа, - в том случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.
Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82%.
Этанол и другие гепатотоксические лекарственные средства повышают риск развития гепатотоксичности.
Тербинафин может ослаблять действие циклоспорина и уменьшать его концентрацию в плазме. Тербинафин повышает клиренс циклоспорина на 15%.

Особые указания

Было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый ферментом 2D6 (CYP2D6). Поэтому необходимо осуществлять постоянное наблюдение за больными, получающими одновременно с Тербифином® лечение препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием этого фермента (такими как трициклические антидепрессанты, бетаадреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты класса 1С и ингибиторы моноаминоксидазы В типа) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.
Нерегулярное применение или досрочное окончание лечения повышает риск развития рецидива. Если через 2 недели лечения не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.
Перед началом и в процессе лечения необходим контроль показателей функции печени.
В процессе лечения необходимо соблюдать общие правила гигиены для профилактики реинфицирования (через белье, обувь).

Влияние на способность водить автомобиль и управлять механизмами
Данные о влиянии Тербифина® на способность водить автомобиль и управлять механизмами отсутствуют.

Форма выпуска
Таблетки 250 мг.
По 14 таблеток в блистер (ПВХ/АЛ). 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению упакованы в картонную пачку.

Условия хранения
Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года
Не использовать после даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту врача.

Производитель
«Ципла Лтд»
Зарегистрированный офис
Мумбаи Централ, Мумбаи – 400 008, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:
117105, г.Москва, Нагорный проезд, д.12, корп. 1
Тел./факс (495) 502-90-01; 514-18-11

Уполномоченный представитель
«Ципла Лтд» С.В.Журавлева

И.О. Директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев