

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Тербинафин

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Тербинафин

Международное непатентованное наименование: Тербинафин

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество – тербинафина гидрохлорид 281,250 мг (в пересчете на тербинафин 250 мг);

Вспомогательные вещества – целлюлоза микрокристаллическая 36,750 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 42,50 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 18,00 мг, гипромеллоза 8,00 мг, магния стеарат 3,50 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями таблетки белого или почти белого цвета, с риской и гравировкой «D» на одной стороне и «74» - на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковое средство.

Код АТХ: D01BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тербинафин представляет собой аллиламин, который обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в том числе дерматофитов, таких как *Trychophyton* (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 *Malassezia* (ранее *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 стерина в клетке гриба. Это ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибели клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450.

При применении препарата Тербинафин внутрь в коже, волосах и ногтях создаются концентрации тербинафина, 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 крови ($C_{\max}$) достигается через $1,5$ ч и составляет $1,3$ мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его $C_{\max}$ в среднем увеличилась на 25% по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) – увеличилась в $2,3$ раза. Исходя из увеличения AUC, можно рассчитать эффективный период полувыведения (30 часов).

Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20%), коррекции дозы препарата Тербинафин 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 вещества в волосяных фолликулах, в волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластины в первые несколько недель после начала терапии.

Тербинафин метаболизируется быстро и в существенной степени при участии как минимум семи изоферментов цитохрома P450, 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 почками. Многократное применение тербинафина, приводящее к повышению его концентрации в сыворотке крови, сопровождается трехфазным выведением с конечным периодом полувыведения около $16,5$ суток.

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

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы тербинафина у пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) и с заболеваниями печени была показана возможность снижения клиренса тербинафина на 50%.

Показания к применению

Поверхностные микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами: онихомикоз, вызванный грибами-дерматофитами; микозы волосистой части головы; дерматомикозы туловища, голеней, стоп, а также дрожжевые инфекции кожи, вызванные грибами рода *Candida* (например, *C. albicans*), в тех случаях, когда локализация, выраженность или распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к тербинафину или к любому другому компоненту препарата. Дети младше 3-х лет, с массой тела до 20 кг для данной дозировки. Хроническое или активное заболевание печени. Не рекомендуется применять препарат Тербинафин у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), поскольку применение препарата у данной категории больных недостаточно изучено.

С осторожностью

Если у Вас имеется одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

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

Препарат необходимо с осторожностью применять у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями как псориаз или красная волчанка из-за возможного обострения данных заболеваний.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные экспериментальных исследований не дают оснований предполагать наличие нежелательных явлений в отношении токсического действия на плод. Поскольку клинический опыт применения тербинафина у беременных женщин очень ограничен, не следует применять препарат 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 женщины, получающие препарат Тербинафин внутрь, не должны кормить грудью.

Влияние на фертильность

Данных о влиянии тербинафина на фертильность у людей нет. Исследования у крыс не выявили нежелательного влияния на фертильность и репродуктивную способность.

Способ применения и дозы

Длительность лечения зависит от показания и тяжести заболевания.

Препарат применяется внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивается водой.

Желательно применять препарат в одно и то же время.

Взрослые

250 мг 1 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.

Применение у детей

У детей старше 3-х лет препарат назначают 1 раз в сутки. Разовая доза зависит от массы тела и составляет: для детей с массой тела от 20 до 40 кг – 125 мг (1/2 таблетки 250 мг); более 40 кг – 250 мг.

Побочное действие

Тербинафин 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 в пострегистрационный период. При оценке частоты встречаемости побочных эффектов использованы следующие градации: «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), «редко» ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), «очень редко» ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия; очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактикоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение).

Нарушения психики: часто – депрессия; нечасто – тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, нарушение вкусовых ощущений, вплоть до их потери (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 истощение; нечасто: парестезии, гипестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы), в т.ч. печеночная недостаточность, включая очень редкие случаи развития тяжелой печеночной недостаточности (некоторые со смертельным 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), гепатит, желтуха, холестаз, повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, крапивница; нечасто – реакции фоточувствительности; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема, токсическая кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, буллезный дерматит, псориазоподобные высыпания на коже или обострения псориаза, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия.

Общие расстройства: часто – чувство усталости; нечасто – повышение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение веса (вторично по отношению к нарушению вкусовых ощущений).

На основе спонтанных сообщений, получаемых в пострегистрационный период и литературных данных, выявлены следующие нежелательные явления, частота которых вследствие неточного количества пациентов не может быть установлена:

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

Нарушения со стороны органа зрения: затуманивание зрения, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (сыпь, отеки, лихорадка и увеличение лимфатических узлов).

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

Нарушения со стороны сосудов: васкулит.

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

Нарушения со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

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

Общие расстройства: гриппоподобный синдром.

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

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Дозы препарата Тербинафин до 5 г (в 20 раз выше рекомендованной дозы), не сопровождается серьезными побочными эффектами.

Симптомы: тошнота, рвота, головная боль, боль в эпигастральной области, головокружение, учащенное мочеиспускание, сыпь.

Лечение: промывание желудка, применение активированного угля и/или симптоматическая терапия.

Взаимодействия 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 препарата Тербинафин может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего.

Циметидин может усиливать действие тербинафина или увеличивать его концентрацию в плазме. 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 CYP3A4, например, кетоконазола и амиодарона.

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

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 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 (IA, IB, IC класса) и ингибиторы моноаминоксидазы В типа, – 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 CYP2D6) тербинафин увеличил метаболический коэффициент декстрометорфан/декстрорфана в моче в 16-97 раз. Таким образом, тербинафин у лиц с высокой активностью изофермента CYP2D6 может снизить активность последнего. Тербинафин снижает клиренс кофеина при внутривенном введении на 19%.

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие или оказывающие незначительное влияние

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 P450 (например, терфенадина, триазолама, толбутамида или пероральных контрацептивов), за исключением тех, которые метаболизируются с участием 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 котримоксазола (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином.

Имеются сообщения о нескольких случаях нарушения менструального цикла у пациенток, принимавших тербинафин совместно с пероральными контрацептивами, хотя частота этих нарушений не превышает среднюю частоту таких нарушений у пациенток, принимающих только пероральные контрацептивы.

Тербинафин может уменьшать концентрацию в сыворотке крови или выраженность клинических эффектов следующих препаратов

Тербинафин повышает клиренс циклоsporина на 15%.

Взаимодействие с продуктами питания и напитками

Продукты питания незначительно влияют на биодоступность тербинафина (увеличение AUC <20%), что не требует изменения дозы препарата.

Особые указания

До начала применения препарата Тербинафин в таблетках необходимо провести анализ функции печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими заболеваниями печени, так и без них. В течение терапии рекомендовано периодическое исследование функции печени (через 4-6 недель после начала лечения). Лечение препаратом Тербинафин должно быть немедленно прекращено в случае повышения активности «печеночных» проб. Пациенты, которым назначают

препарат Тербинафин, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно информировать лечащего врача о возникновении на фоне приема препарата таких симптомов, как стойкая тошнота, снижение 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.

Серьезные кожные реакции (в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) крайне редко отмечались на фоне применения тербинафина.

При применении тербинафина в таблетках отмечались крайне редкие случаи изменения клеточного состава 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 Тербинафин.

Было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 2D6 (CYP2D6). Поэтому необходимо осуществлять постоянное наблюдение за больными, получающими одновременно с препаратом Тербинафин лечение препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием этого фермента (такими как трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты IC класса и ингибиторы моноаминоксидазы В типа) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

При применении препарата Тербинафин может возникать головокружение. Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 250 мг.

7 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/пленки и алюминиевой фольги.

2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Ауробиндо Фарма Лтд., Индия

Юридический адрес предприятия-производителя: Участок № 2, Майтривихар, Амирпет, Хайдерабад – 500038, Телангана, Индия

Фактический адрес предприятия-производителя: Юнит III, Сюрвей № 313, Бачупали Виладж, Кутхубуллапур Мандал, Ранга Редди Дистрикт, Телангана, Индия

Претензии потребителей и рекламации по качеству препарата принимаются по адресу: 125438, г. Москва, ул. Михалковская, д. 636, стр. 1

Тел/факс: 8 (495) 601-93-06

Представитель компании



А.Шривастава

