

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тербинафин Канон**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Тербинафин Канон**Международное непатентованное или группировочное наименование:**
тербинафин**Лекарственная форма:** таблетки**Состав**1 таблетка 125 мг содержит:*Действующее вещество:* тербинафина гидрохлорид 140,7 мг, в пересчете на тербинафин 125,0 мг;*Вспомогательные вещества:* гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 5,5 мг, кальция стеарат 1,8 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, кроскармеллоза натрия 5,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 30,0 мг.1 таблетка 250 мг содержит:*Действующее вещество:* тербинафина гидрохлорид 281,4 мг, в пересчете на тербинафин 250,0 мг;*Вспомогательные вещества:* гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 11,0 мг, кальция стеарат 3,6 мг, кремния диоксид коллоидный 4,0 мг, кроскармеллоза натрия 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60,0 мг.**Описание**

Таблетки круглые плоскоцилиндрические, с фаской и риской с одной стороны, белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

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 *Trichophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*), *Microsporum* (*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, ингибируя фермент скваленэпоксидазу в клеточной мембране гриба, (не относящуюся к системе цитохрома P450), специфически подавляет ранний этап синтеза стеролов в клетке гриба, что приводит к дефициту эргостерола, внутриклеточному накоплению сквалена и гибели клетки гриба.

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

Фармакокинетика

После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется (более 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 ($C_{\max}$) достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его $C_{\max}$ увеличивается в среднем на 25% по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается 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 Канон при одновременном приеме с пищей не требуется.

Тербинафин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%). Он быстро проникает в 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. 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 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 препарата на 50%.

Показания к применению

Микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами:

- Онихомикоз, вызванный дерматофитами;
- Микозы волосистой части головы;
- Грибковые инфекции кожи – лечение дерматомикозов туловища, голеней, стоп, а также дрожжевых инфекций кожи, вызываемых 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;
- детский возраст до 3 лет, при массе тела менее 20 кг (нет данных о применении);
- хроническое или активное заболевание печени;
- нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), т.к. применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено.

С осторожностью

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

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные экспериментальных исследований не дают оснований предполагать нежелательных явлений в отношении фертильности и токсического действия на плод.

Клинический опыт применения тербинафина у беременных женщин ограничен, вследствие чего не следует применять препарат во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери от проведения терапии превышает потенциальный риск для плода.

Тербинафин выделяется с грудным молоком, поэтому препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

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

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Желательно принимать препарат в одно и то же время. Длительность лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

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 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.

Применение у детей

Данные применения препарата у детей в возрасте младше 3 лет (масса тела которых обычно менее 12 кг) отсутствуют. Применение препарата для лечения у детей с массой тела менее 20 кг не рекомендуется в виду невозможности адекватного подбора дозы. Применение у детей от 3 до 12 лет при массе тела более 20 кг целесообразно только в том случае, когда положительный ожидаемый эффект от терапии превышает потенциальный риск развития побочного действия. Длительность лечения и дозы зависят от массы тела ребенка. У детей старше 3-х лет препарат назначают 1 раз в сутки. Разовая доза составляет: для детей с массой тела от 20 до 40 кг - 125 мг; более 40 кг - 250 мг.

Применение у пациентов пожилого возраста

Нет оснований предполагать, что для пациентов 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

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. Частота побочных эффектов оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), частота неизвестна (частоту возникновения побочных эффектов невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто - анемия;

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 тербинафин.

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, нарушения 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 желудочно-кишечного тракта

очень часто - вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко - гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы), в том числе 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 препарата была сомнительной); гепатит, желтуха, холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

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, алоpecia.

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 желудочно-кишечного тракта

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

Симптомы

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки (принятая доза тербинафина составляла до 5 г), при которых отмечались: головная боль, головокружение, тошнота, боль в эпигастральной области.

Лечение

Мероприятия по выведению тербинафина (промывание желудка, прием 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 цитохрома Р450. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов и тербинафина 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 изофермента CYP2C9 и CYP3A4. Подобное увеличение экспозиции тербинафина может возникнуть при применении других препаратов, ингибирующих изоферменты CYP2C9 и

СУР3А4, 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

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 (1A, 1B и 1C 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/дексторфан 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%.

При одновременном применении с варфарином тербинафин снижает протромбиновое время (причинно-следственная связь не установлена).

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие или оказывающие незначительное влияние

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 ко-тримоксазола (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином.

При одновременном приеме тербинафина с пероральными контрацептивами возможно нарушение менструального цикла, 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 циклоспорина 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

Нерегулярное применение или досрочное прекращение лечения повышает риск развития рецидива заболевания.

До начала применения тербинафина 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 немедленно должно быть прекращено в случае повышения активности «печеночных» проб. Пациенты, которым назначают препарат, 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.

Тербинафин следует использовать с осторожностью у пациентов с псориазом, так как были зарегистрированы очень редкие случаи обострения псориаза.

При применении препарата в таблетках отмечались крайне редкие 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.

Было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 2D6 (CYP2D6). Поэтому необходимо осуществлять постоянное наблюдение за пациентами, получающими одновременно с тербинафином 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 транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом, пациентам не следует управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки по 125 мг и 250 мг.

Упаковка на ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной прозрачной или белой и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 или 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка на ЗАО «Радуга Продакшн», Россия.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной прозрачной или белой и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в упаковке производителя.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru.

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru

или

ЗАО «Радуга Продакшн», Россия.

г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7, лит. А.

Тел.: (812) 324-31-86, факс: (812) 324-31-87.

e-mail: info@raduga-production.ru

Директор департамента по регуляторным вопросам,

клиническим исследованиям и разработкам новых ЛС

ЗАО «Канонфарма продакшн»



О.А. Лисакович

