ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ТЕРБИНАФИН-КВ

Состав:

действующее вещество: terbinafine;

1 таблетка содержит тербинафина гидрохлорида в пересчете на тербинафин 250 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Противогрибковые препараты для применения в дерматологии. Противогрибковые препараты для системного применения. Тербинафин. Код АТХ D01B A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Тербинафин является алиламином, который обладает широким спектром противогрибкового действия относительно инфекций кожи, волос и ногтей, вызванных такими дерматофитами как *Trichophyton* (например *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum), Microsporum* (например *Microsporum canis), Epidermophyton floccosum* и дрожжевые грибы рода *Candida* (например *Candida albicans*) и *Pityrosporum*. В низких концентрациях тербинафин выявляет фунгицидное действие относительно дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность относительно дрожжевых грибов в зависимости от их вида может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфически способствует раннему этапу биосинтеза стеринов в клетке гриба. Это приводит к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, вызывающему гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленепоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не принадлежит к системе цитохрома Р450.

При применении внутрь лекарственное средство накапливается в коже в концентрациях, обеспечивающих его фунгицидное действие.

Фармакокинетика.

После перорального применения тербинафин хорошо всасывается (> 70 %); абсолютная биодоступность тербинафина, входящего в состав лекарственного средства Тербинафин-КВ в таблетках, в результате пресистемного метаболизма составляет около 50 %. Разовая

пероральная доза 250 мг тербинафина показала среднее значение пиковых концентраций в плазме крови – 1,3 мкг/мл через 1,5 часа после применения лекарственного средства. В равновесном состоянии по сравнению с одноразовой дозой максимальная концентрация тербинафина была в среднем на 25 % выше, а плазменная AUC увеличивалась в 2,3 раза. На основе увеличения плазменной AUC может быть рассчитан эффективный период полувыведения (~30 часов). Прием пищи оказывает умеренное влияние на биодоступность тербинафина (увеличение AUC менее чем на 20 %), но не настолько, чтобы требовать коррекции дозы.

Тербинафин крепко связывается с белками плазмы крови. Он быстро диффундирует через дерму и концентрируется в липофильном роговом слое.

Тербинафин также выделяется с кожным салом и, таким образом, достигает высоких концентраций в волосяных фолликулах, волосах и коже, обогащенной кожным салом. Также доказано, что тербинафин распределяется в ногтевые пластинки в течение первых недель после начала терапии. Тербинафин метаболизируется быстро и экстенсивно при участии по крайней мере семи изоферментов CYP с существенным вкладом со стороны CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. Вследствие биотрансформации тербинафина образовываются метаболиты, не имеющие противогрибковой активности и выводятся преимущественно с мочой. Период полувыведения лекарственного средства составляет 17 часов. Доказательств относительно накопления лекарственного средства в организме нет.

Изменения в фармакокинетике лекарственного средства в зависимости от возраста пациента не наблюдаются, но скорость выведения лекарственного средства из организма может быть снижена у пациентов с нарушением функции почек или печени, что приводит к повышению уровней тербинафина в крови.

Биодоступность лекарственного средства Тербинафин-КВ не зависит от приема пищи.

Исследования фармакокинетики однократных доз лекарственного средства при участии пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) или с уже имеющимися заболеваниями печени показали, что клиренс лекарственного средства Тербинафин-КВ у таких пациентов может быть уменьшен приблизительно на 50 %.

Клинические характеристики.

Показания.

Грибковые инфекции кожи и ногтей, вызванные *Trichophyton* (например *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.

1. Стригущий лишай (трихофития гладкой кожи, трихофития промежности и дерматофития стоп), когда локализация поражения, выраженность или распространенность инфекции обусловливают целесообразность пероральной терапии.
2. Онихомикоз.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к тербинафину или к любым вспомогательным веществам лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на тербинафин

Клиренс тербинафина в плазме крови может быть повышен лекарственными средствами, индуцирующими метаболизм, и может быть снижен лекарственными средствами, ингибирующими цитохром P450. В случае необходимости сопутствующего лечения такими лекарственными средствами дозирование лекарственного средства Тербинафин-КВ необходимо корректировать соответствующим образом.

Лекарственные средства, которые могут увеличить влияние или плазменные концентрации тербинафина

Циметидин снижает клиренс тербинафина на 30 %.

Флуконазол увеличивает показатели C_{max} и AUC тербинафина на 52 % и 69 % соответственно в связи с торможением ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Такое увеличение показателей может также наблюдаться при одновременном применении с тербинафином лекарственных средств, угнетающих CYP2C9 и CYP3A4, таких как кетоконазол и амиодарон.

Лекарственные средства, которые могут снизить влияние или плазменные концентрации тербинафина

Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100 %.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

Известно, что тербинафин имеет незначительный потенциал для угнетения или усиления клиренса лекарственных средств, метаболизирующихся при участии системы цитохрома P450 (например терфенадина, триазолама, толбутамина или пероральных контрацептивов), за исключением тех лекарственных средств, которые метаболизируются при участии CYP2D6.

Тербинафин не влияет на клиренс антипирина или дигоксина.

Никакого влияниятербинафина на фармакокинетику флуконазола не наблюдалось. К тому же не наблюдалось никакого клинически значимого взаимодействия между тербинафином и совместно применяющимися лекарственными средствами с возможным потенциалом взаимодействия, такими как ко-тримоксазол (триметоприм и сульфаметоксазол), зидовудин или теофиллин.

Были зарегистрированы некоторые случаи нарушения менструального цикла (межменструальное кровотечение и нерегулярный менструальный цикл) у пациенток, принимавших Тербинафин-КВ одновременно с пероральными контрацептивами, хотя частота этих нарушений остается в пределах частоты побочных реакций у пациенток, которые принимают только пероральные контрацептивы.

Лекарственные средства, влияние или плазменные концентрации которых может повысить тербинафин

Тербинафин уменьшает клиренс кофеина, который вводится внутривенно, на 21 %.

Известно, что тербинафин угнетает CYP2D6 – опосредованный метаболизм. Эти данные могут быть клинически важными для пациентов, получающих лекарственные средства, которые метаболизируются при участии CYP2D6, такие как трициклические антидепрессанты (TCAs), бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs),

антиаритмические лекарственные средства (включая класс 1А, 1В и 1С) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО-Is) типа В, в случае, когда применяющееся лекарственное средство имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин уменьшает клиренс дезипрамина на 82 %.

У пациентов, у которых процессы метаболизма декстрометорфана (противокашлевого лекарственного средства и маркерного субстрата CYP2D6) проходили быстро, тербинафин увеличивал коэффициент метаболического взаимодействия декстрометорфана/декстрорфана в моче в среднем в 16-97 раз. Таким образом, применение тербинафина может приводить к изменению статуса быстрых метаболизаторов CYP2D6 на статус медленных метаболизаторов.

Лекарственные средства, влияние или плазменные концентрации которых может снизить тербинафин

Тербинафин увеличивает клиренс циклоспорина на 15 %.

У пациентов, получавших тербинафин одновременно с варфарином, редко были зарегистрированы изменения показателей Международного нормализованного отношения (INR) и/или протромбинового времени.

Особенности применения.

Функция печени

Тербинафин-КВ не рекомендуется применять пациентам с хроническим или активным заболеванием печени. Перед назначением лекарственного средства необходимо учесть все заболевания печени, имеющиеся у пациента.

Гепатотоксичность может встречаться у пациентов с предшествующим заболеванием печени и без него, поэтому рекомендуется периодический мониторинг функции печени (через 4-6 недель лечения). Применение лекарственного средства Тербинафин-КВ следует немедленно прекратить в случае повышения активности показателей функциональных печеночных тестов. У пациентов, принимающих тербинафин, очень редко были зарегистрированы случаи серьезной печеночной недостаточности (некоторые из них имели летальный исход или требовали пересадки печени). В большинстве случаев печеночной недостаточности пациенты имели серьезные основные системные заболевания, а причинно-следственная связь с применением тербинафина была сомнительной.

Пациентов, принимающих Тербинафин-КВ, следует предупредить о том, что нужно немедленно сообщить врачу о любых признаках или симптомах, указывающих на нарушения функции печени, такие как зуд, постоянная тошнота невыясненной этиологии, снижение аппетита, анорексия, желтуха, рвота, повышенная утомляемость, боли в верхней правой части живота, темный цвет мочи или обесцвеченныеиспражнения. Пациенты с такими симптомами должны прекратить применение тербинафина перорально, а функцию печени пациента нужно немедленно оценить.

Нарушение вкуса

При применении лекарственного средства сообщалось о нарушении вкуса и потере вкуса. Это может привести к ухудшению аппетита, потере массы тела, беспокойству и депрессивным симптомам. Если возникают симптомы нарушения вкуса, применение лекарственного средства необходимо прекратить.

Нарушение обоняния

Также сообщалось о нарушении и потере обоняния. Эти нарушения могут исчезать после прекращения терапии, но также могут быть продленными (более 1 года) или постоянными. Если наблюдается нарушение обоняния, лечение лекарственным средством следует прекратить.

Депрессивные симптомы

В течение лечения лекарственным средством могут возникнуть депрессивные симптомы, что может потребовать лечения.

Дерматологические эффекты

Очень редко сообщалось о появлении серьезных реакций со стороны кожи (например синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) у пациентов, получавших Тербинафин-КВ в таблетках. В случае возникновения прогрессирующей сыпи на коже лечение лекарственным средством Тербинафин-КВ в таблетках нужно прекратить.

Тербинафин-КВ следует применять с осторожностью пациентам с псориазом, поскольку поступали сообщения об очень редких случаях обострения псориаза.

Гематологические эффекты

Очень редко сообщалось о патологических изменениях со стороны крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения) у пациентов, получавших тербинафин в таблетках. Необходимо оценить причину возникновения любого патологического изменения со стороны крови у пациентов и рассмотреть вопрос относительно возможного изменения режима лечения, в том числе прекращения лечения лекарственным средством Тербинафин-КВ в таблетках.

Исследования фармакокинетики однократной дозы тербинафина у пациентов с заболеваниями печени показали, что клиренс лекарственного средства у таких пациентов может быть сокращен приблизительно на 50 %.

Почечная функция

Применение лекарственного средства Тербинафин-КВ в таблетках пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или уровень креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л) не было изучено надлежащим образом и поэтому не рекомендуется.

Другое

Тербинафин-КВ следует применять с осторожностью пациентам с красной волчанкой, поскольку поступали сообщения об очень редких случаях обострения красной волчанки.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Клинический опыт применения тербинафина беременным женщинам очень ограничен, поэтому Тербинафин-КВ не следует применять в период беременности, кроме случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения пероральным тербинафином и ожидаемая польза для матери превосходит любойпотенциальныйриск дляплода.

Тербинафин проникает в грудное молоко, и поэтому женщины, кормящие грудью, не должны получать лечение лекарственным средством Тербинафин-КВ.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Данных о влиянии лекарственного средства Тербинафин-КВ на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами нет. Пациентам, у которых появляется головокружение как нежелательный эффект от применения лекарственного средства, следует избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство предназначено для перорального применения.

Взрослым назначают по 1 таблетке 250 мг 1 раз в сутки.

Длительность лечения зависит от характера и тяжести течения заболевания.

Инфекции кожи

Рекомендованная длительность лечения:

- дерматофития стоп (межпальцевая, подошвенная/типа «мокасины») – 2-6 недель;
- трихофития гладкой кожи – 4 недели;
- трихофития промежности – от 2 до 4 недель.

Полное исчезновение симптомов инфекции может наступить только через несколько недель после выявления отсутствия возбудителей при помощи лабораторного контроля.

Инфекции волосистой части головы

Рекомендованная длительность лечения при грибковом поражении волосистой части головы – 4 недели.

Грибковое поражение волосистой части головы наблюдается преимущественно у детей.

Онихомикоз

Длительность лечения для большинства пациентов – от 6 недель до 3 месяцев. Периоды лечения длительностью менее 3 месяцев могут продолжаться у пациентов с поражением ногтей на пальцах рук, ногтей на пальцах ног, кроме большого пальца, или у пациентов младшего возраста. При лечении поражений ногтей на пальцах ног, как правило, достаточно 3 месяцев, хотя для некоторых пациентов может быть необходимым лечение длительностью 6 месяцев или дольше. Пациентов, которым необходимо более длительное лечение, определяют по сниженной скоростью роста ногтей в течение первых недель лечения.

Полное исчезновение симптомов инфекции может наступить только через несколько недель после выявления отсутствия возбудителей при помощи лабораторного контроля.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Лекарственное средство Тербинафин-КВ в таблетках не рекомендуется применять пациентам с хроническим или активным заболеванием печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение лекарственного средства Тербинафин-КВ в таблетках пациентам с нарушением функции почек не было надлежащим образом изучено и поэтому не рекомендуется этой группе пациентов.

Дети

Установлено, что профиль нежелательных явлений при применении тербинафина у детей подобен таковому у взрослых. Доказательств появления любых новых, необычных или более серьезных реакций, чем те, которые были отмечены среди взрослых пациентов, нет. В данное время информация относительно применения тербинафина детям ограничена, поэтому применение лекарственного средства не рекомендуется этой возрастной категории пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Доказательств того, что для пациентов пожилого возраста необходимо изменять дозу лекарственного средства или что у них отмечаются побочные реакции, которые отличаются от таковых у пациентов младшего возраста, нет. В этой возрастной группе при применении лекарственного средства следует принять во внимание возможность нарушения функции печени или почек.

Дети.

Данные относительно применения лекарственного средства детям ограничены, поэтому его применение не рекомендуется этой возрастной категории пациентов.

Передозировка.

Известны несколько случаев передозировки (применение внутрь до 5 г тербинафина).

Симптомы: головная боль, тошнота, боль в эпигастрии, головокружение.

Лечение: выведение лекарственного средства, в первую очередь, при помощи активированного угля и при необходимости применение симптоматической поддерживающей терапии.

Побочные реакции.

Побочные реакции обычно слабо и умеренно выражены и имеют преходящий характер.

Со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения; анемия, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: анафилактоидные реакции (в том числе отек Квинке), кожная и системная красная волчанка; реакции, подобные симптомам сывороточной болезни.

Со стороны метаболизма и питания: снижение аппетита.

Со стороны психики: тревожность и депрессивные симптомы, вторичные к расстройствам вкуса.

Со стороны нервной системы: головная боль; парестезия, гипестезия, головокружение; аносмия, включая постоянную аносмию, гипосмию; нарушение ощущения вкуса, в том числе потеря вкуса, которая, как правило, восстанавливается через несколько недель после прекращения применения лекарственного средства. Очень редко сообщалось о длительном нарушении вкуса, которое иногда приводит к снижению потребления пищи и значительной потери массы тела.

Со стороны органов зрения: затуманивание зрения, снижение остроты зрения.

Со стороны органов слуха и равновесия: вертиго; тугоухость, нарушение слуха, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: васкулит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные симптомы (ощущение переполнения желудка, диспепсия, тошнота, боль в области живота, диарея); панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: случаи серьезных нарушений функции печени, в том числе печеночная недостаточность, повышение уровня ферментов печени, желтуха, холестаз и гепатит. Если развивается нарушение функции печени, лечение лекарственным средством Тербинафин-КВ необходимо прекратить. Очень редко поступали сообщения о серьезной печеночной недостаточности (некоторые случаи с летальным исходом или случаи, требующие пересадки печени). В большинстве случаев печеночной недостаточности пациенты имели серьезные основные системные заболевания, а причинно-следственная связь с применением тербинафина была сомнительной.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нетяжелые формы реакции кожи (сыпь, крапивница); псориазоподобная сыпь или обострение псориаза; эозинофилия, эксфолиативный и буллезный дерматит; серьезные кожные реакции (например острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз); фоточувствительность (например фотодерматоз, реакция фотосенсибилизации и полиморфный фотодерматоз); алопеция. Лечение лекарственным средством Тербинафин-КВ необходимо прекратить, если на коже наблюдается сыпь прогрессирующего характера.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: реакции со стороны скелетно-мышечной системы (артралгия, миалгия); рабдомиолиз.

Общие расстройства: недомогание; утомляемость; гриппоподобные заболевания, пирексия.

Результаты лабораторных исследований: повышение уровня креатинфосфокиназы крови; изменения протромбинового времени (удлинение, сокращение) у пациентов, которые одновременно принимали варфарин.

Срок годности.4 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 7 таблеток в блистере; по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.