

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

ТЕРБІНАФІН-КВ

Склад:

діюча речовина:terbinafine;

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду у перерахуванні на тербінафін 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:таблетки плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для застосування у дерматології. Протигрибкові препарати для системного застосування. Тербінафін. Код АТХ D01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тербінафін є аліламіном, який має широкий спектр протигрибкової дії щодо інфекцій шкіри, волосся і нігтів, спричинених такими дерматофітами як *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum*(наприклад *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* і дріжджові гриби роду *Candida* (наприклад *Candida albicans*) та *Pityrosporum*. У низьких концентраціях тербінафін проявляє фунгіцидну дію відносно дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів. Активність відносно дріжджових грибів залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.

Тербінафін специфічно сприяє ранньому етапу біосинтезу стеринів у клітині гриба. Це призводить до дефіциту ергостеролу і до внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричиняє загибель клітини гриба. Дія тербінафіну здійснюється шляхом інгібування ферменту скваленоксидази у клітинній мембрані гриба. Цей фермент не належить до системи цитохрому P450.

При застосуванні внутрішньо лікарський засіб накопичується у шкірі у концентраціях, що забезпечують його фунгіцидну дію.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування тербінафін добре всмоктується (> 70 %); абсолютна біодоступність тербінафіну, що входить до складу лікарського засобу Тербінафін-КВ у таблетках, у результаті пресистемного метаболізму становить близько 50 %. Разова пероральна доза 250 мг тербінафіну показала середнє значення пікових концентрацій у плазмі крові – 1,3 мкг/мл через 1,5 години після застосування лікарського засобу. У рівноважному стані

порівняно з одноразовою дозою максимальна концентрація тербінафіну була в середньому на 25 % вища, а плазмова AUC збільшувалася у 2,3 раза. На основі збільшення плазмової AUC може бути розрахований ефективний період напіввиведення (~30 годин). Прийом їжі чинить помірний вплив на біодоступність тербінафіну (збільшення AUC менш ніж на 20 %), але не настільки, щоб вимагати корекції дози.

Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові. Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі.

Тербінафін також виділяється зі шкірним салом і, таким чином, досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагаченій шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії. Тербінафін метаболізується швидко та екстенсивно з участю принаймні семи ізоферментів CYP з істотним внеском з боку CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 і CYP2C19. Внаслідок біотрансформації тербінафіну утворюються метаболіти, які не мають протигрибкової активності і виводяться переважно з сечею. Період напіввиведення лікарського засобу становить 17 годин. Доказів щодо накопичення лікарського засобу в організмі немає.

Змін у фармакокінетиці лікарського засобу залежно від віку пацієнта не спостерігається, але швидкість виведення лікарського засобу з організму може бути знижена у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки, що призводить до підвищення рівнів тербінафіну в крові.

Біодоступність лікарського засобу Тербінафін-КВ не залежить від прийому їжі.

Дослідження фармакокінетики разових доз лікарського засобу з участю пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з уже наявними захворюваннями печінки показали, що кліренс лікарського засобу Тербінафін-КВ у таких пацієнтів може бути зменшений приблизно на 50 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Грибкові інфекції шкіри і нігтів, спричинені *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporium canis* та *Epidermophyton floccosum*.

1. Стригучий лишай (трихофітія гладкої шкіри, трихофітія промежини і дерматофітія стоп), коли локалізація ураження, вираженість або поширеність інфекції зумовлюють доцільність пероральної терапії.
2. Оніхомікоз.

Протипоказання.

Гіперчутливість до тербінафіну або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на тербінафін

Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений лікарськими засобами, що індукують метаболізм, і може бути знижений лікарськими засобами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими лікарськими засобами дозування лікарського засобу

Тербінафін-КВ необхідно коригувати відповідним чином.

Лікарські засоби, що можуть збільшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Циметидин знижує кліренс тербінафіну на 30 %.

Флуконазол збільшує показники C_{max} і AUC тербінафіну на 52 % і 69 % відповідно у зв'язку з гальмуванням ферментів CYP2C9 і CYP3A4. Таке збільшення показників може також спостерігатися при одночасному застосуванні з тербінафіном лікарських засобів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як кетоконазол та аміодарон.

Лікарські засоби, що можуть зменшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Рифампіцин збільшує кліренс тербінафіну на 100 %.

Вплив тербінафіну на інші лікарські засоби

Відомо, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу лікарських засобів, які метаболізуються з участю системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, тріазоламу, толбутаміну або пероральних контрацептивів), за винятком тих лікарських засобів, що метаболізуються за участю CYP2D6.

Тербінафін не впливає на кліренс антипірину або дигоксину.

Жодного впливу тербінафіну на фармакокінетику флуконазолу не спостерігалось. До того ж не спостерігалось жодної клінічно значущої взаємодії між тербінафіном та супутньо застосовуваними лікарськими засобами з можливим потенціалом взаємодії, такими як котримоксазол (триметоприм і сульфаметоксазол), зидовудин або теофілін.

Були зареєстровані деякі випадки порушення менструального циклу (міжменструальна кровотеча і нерегулярний менструальний цикл) у пацієток, які приймали Тербінафін-КВ одночасно з пероральними контрацептивами, хоча частота цих порушень залишається в межах частоти побічних реакцій у пацієток, які приймають тільки пероральні контрацептиви.

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може підвищити тербінафін

Тербінафін зменшує кліренс кофеїну, який вводиться внутрішньовенно, на 21 %.

Відомо, що тербінафін пригнічує CYP2D6 – опосередкований метаболізм. Ці дані можуть бути клінічно важливими для пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP2D6, такі як трициклічні антидепресанти (TCAs), бета-блокатори, селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (SSRIs), антиаритмічні лікарські засоби (включаючи клас 1A, 1B та 1C) та інгібітори моноаміноксидази (MAO-Is) типу B, у разі, коли лікарський засіб, що застосовується, має малий діапазон терапевтичної концентрації.

Тербінафін зменшує кліренс дезипраміну на 82 %.

У пацієнтів, у яких процеси метаболізму декстрометорфану (протикашльового лікарського засобу і маркерного субстрату CYP2D6) проходили швидко, тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/декстрорфану в сечі у середньому в 16-97 разів. Таким чином, застосування тербінафіну може призводити до зміни статусу швидких метаболізаторів CYP2D6 на статус повільних метаболізаторів.

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може зменшити тербінафін

Тербінафін збільшує кліренс циклоспорину на 15 %.

У пацієнтів, які отримували тербінафін одночасно з варфарином, рідко були зареєстровані зміни показників Міжнародного нормалізованого відношення (INR) та/або протромбінового часу.

Особливості застосування.

Функція печінки

Тербінафін-КВ не рекомендується застосовувати пацієнтам з хронічним або активним захворюванням печінки. Перед призначенням лікарського засобу необхідно врахувати всі захворювання печінки, наявні у пацієнта.

Гепатотоксичність може зустрічатись у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4-6 тижнів лікування). Застосування лікарського засобу Тербінафін-КВ слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали тербінафін, дуже рідко були зареєстровані випадки серйозної печінкової недостатності (деякі з них мали летальний наслідок або вимагали пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням тербінафіну був сумнівним.

Пацієнтів, які приймають Тербінафін-КВ, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як свербіж, постійна нудота нез'ясованої етіології, зниження апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, болі у верхній правій частині живота, темний колір сечі або знебарвлені випорожнення. Пацієнти з такими симптомами повинні припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.

Порушення смаку

При застосуванні лікарського засобу повідомлялося про порушення смаку та втрату смаку. Це може призвести до погіршення апетиту, втрати маси тіла, занепокоєння та депресивних симптомів. Якщо виникають симптоми порушення смаку, застосування лікарського засобу необхідно припинити.

Порушення нюху

Також повідомлялося про порушення та втрату нюху. Ці порушення можуть зникати після припинення терапії, але також можуть бути подовженими (більше 1 року) або постійними. Якщо спостерігається порушення нюху, лікування лікарським засобом слід припинити.

Депресивні симптоми

Протягом лікування лікарським засобом можуть виникнути депресивні симптоми, що може потребувати лікування.

Дерматологічні ефекти

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад синдром

Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) у пацієнтів, які отримували Тербінафін-КВ у таблетках. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування лікарським засобом Тербінафін-КВ в таблетках потрібно припинити.

Тербінафін-КВ слід застосовувати з обережністю пацієнтам із псоріазом, оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення псоріазу.

Гематологічні ефекти

Дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які отримували тербінафін у таблетках. Необхідно оцінити причину виникнення будь-якої патологічної зміни з боку крові у пацієнтів і розглянути питання щодо можливої зміни режиму лікування, у тому числі припинення лікування лікарським засобом Тербінафін-КВ у таблетках.

Дослідження фармакокінетики разової дози тербінафіну у пацієнтів із захворюваннями печінки показали, що кліренс лікарського засобу у таких пацієнтів може бути скорочений приблизно на 50 %.

Ниркова функція

Застосування лікарського засобу Тербінафін-КВ у таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв або рівень креатиніну в сироватці крові більше 300 мкмоль/л) не було вивчено належним чином і тому не рекомендується.

Інше

Тербінафін-КВ слід застосовувати з обережністю пацієнтам із червоним вовчаком, оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення червоного вовчака.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічний досвід застосування тербінафіну вагітним жінкам дуже обмежений, тому Тербінафін-КВ не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування пероральним тербінафіном та очікувана користь для матері переважає будь-який потенційний ризик для плода.

Тербінафін проникає у грудне молоко, і тому жінки, які годують груддю, не повинні отримувати лікування лікарським засобом Тербінафін-КВ.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Даних про вплив лікарського засобу Тербінафін-КВ на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами немає. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення як небажаний ефект від застосування лікарського засобу, слід уникати керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування.

Дорослим призначають по 1 таблетці 250 мг 1 раз на добу.

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання.

Інфекції шкіри

Рекомендована тривалість лікування:

- дерматофітія стоп (міжпальцева, підошова/типу «мокасини») – 2-6 тижнів;
- трихофітія гладкої шкіри – 4 тижні;
- трихофітія промежини – від 2 до 4 тижнів.

Повне зникнення симптомів інфекції може настати лише через декілька тижнів після виявлення відсутності збудників за допомогою лабораторного контролю.

Інфекції волосистої частини голови

Рекомендована тривалість лікування при грибковому ураженні волосистої частини голови – 4 тижні.

Грибкове ураження волосистої частини голови спостерігається переважно у дітей.

Онїхомікоз

Тривалість лікування для більшості пацієнтів – від 6 тижнів до 3 місяців. Періоди лікування тривалістю менше 3 місяців можуть тривати у пацієнтів з ураженням нігтів на пальцях рук, нігтів на пальцях ніг, крім великого пальця, або у пацієнтів молодшого віку. При лікуванні уражень нігтів на пальцях ніг зазвичай достатньо 3 місяців, хоча для деяких пацієнтів може бути необхідним лікування тривалістю 6 місяців або довше. Пацієнтів, яким необхідне більш тривале лікування, визначають за зниженою швидкістю росту нігтів протягом перших тижнів лікування.

Повне зникнення симптомів інфекції може настати лише через декілька тижнів після виявлення відсутності збудників за допомогою лабораторного контролю.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

Лікарський засіб Тербінафін-КВ у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Застосування лікарського засобу Тербінафін-КВ у таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі пацієнтів.

Діти

Встановлено, що профіль небажаних явищ при застосуванні тербінафіну у дітей подібний до такого у дорослих. Доказів появи будь-яких нових, незвичних або більш серйозних реакцій, ніж ті, які були відзначені серед дорослих пацієнтів, немає. На даний час інформація щодо застосування тербінафіну дітям обмежена, тому застосування лікарського засобу не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку

Доказів того, що для пацієнтів літнього віку необхідно змінювати дозу лікарського засобу або що у них відзначаються побічні реакції, які відрізняються від таких у пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при застосуванні лікарського засобу слід взяти до уваги можливість порушення функції печінки або нирок.

Діти.

Дані щодо застосування лікарського засобу дітям обмежені, тому його застосування не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Відомі декілька випадків передозування (застосування внутрішньо до 5 г тербінафіну).

Симптоми: головний біль, нудота, біль в епігастрії, запаморочення.

Лікування: виведення лікарського засобу, в першу чергу за допомогою активованого вугілля та у разі необхідності застосування симптоматичної підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай слабо і помірно виражені та мають скороминущий характер.

З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія; анемія, панцитопенія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), шкірний і системний червоний вовчак; реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби.

З боку метаболізму та харчування: зниження апетиту.

З боку психіки: тривожність та депресивні симптоми, вторинні до розладів смаку.

З боку нервової системи: головний біль; парестезія, гіпестезія, запаморочення; аносмія, включаючи постійну аносмію, гіпосмію; порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, що зазвичай відновлюється через декілька тижнів після припинення застосування лікарського засобу. Дуже рідко повідомлялося про тривале порушення смаку, що іноді призводить до зниження споживання їжі та значної втрати маси тіла.

З боку органів зору: затуманення зору, зниження гостроти зору.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго; туговухість, порушення слуху, шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: васкуліт.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові симптоми (відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, біль у ділянці живота, діарея); панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: випадки серйозних порушень функції печінки, у тому числі печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестази і гепатит. Якщо розвивається порушення функції печінки, лікування лікарським засобом Тербінафін-КВ необхідно припинити. Дуже рідко надходили повідомлення про серйозну печінкову недостатність (деякі випадки з летальним наслідком або випадки, що вимагали пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні

основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок з застосуванням тербінафіну був сумнівним.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка); псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу; еозинофілія, ексфолюативний та бульозний дерматит; серйозні шкірні реакції (наприклад гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз); фоточутливість (наприклад фотодерматоз, реакція фотосенсибілізації та поліморфний фотодерматоз); алопеція. Лікування лікарським засобом Тербінафін-КВ необхідно припинити, якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: реакції з боку скелетно-м'язової системи (артралгія, міалгія); рабдоміоліз.

Загальні розлади: нездужання; втомлюваність; грипоподібні захворювання, пірексія.

Результати лабораторних досліджень: підвищення рівня креатинфосфокінази крові; зміни протромбінового часу (подовження, скорочення) у пацієнтів, які одночасно приймали варфарин.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

