

Инструкция по применению препарата

Тербинафин-Акрихин

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-000205

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Тербинафин-Акрихин

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: тербинафин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки

СОСТАВ:

Каждая таблетка содержит:

активное вещество: тербинафина гидрохлорид 281,25 мг (экв. 250 мг тербинафина)

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 30,00 мг, гипромеллоза 10,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60,25 мг, кремния диоксид коллоидный 3,00 мг, магния стеарат 4,00 мг.

ОПИСАНИЕ

Круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне.

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. tonsurans*, *T. verrucosum*, *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 стероидов 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 P450.

При применении препарата 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 (C_{max})

достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его C_{\max} в среднем увеличивается 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%), но коррекции дозы препарата 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. 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 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 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, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами:

- Онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами
- Микозы волосистой части головы
- 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 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.

Тяжелое, хроническое или активное заболевание печени.

Не рекомендуется применять препарат 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 нарушениями функции печени. 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

препарата 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, не должны кормить грудью.

Влияние на фертильность

Данные о влиянии препарата 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, голени: 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 препарата в этой возрастной группе 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

Препарат Тербинафин-Акрихин в целом переносится хорошо. Побочные эффекты обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Ниже приведены нежелательные явления, который 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 (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ 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, 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 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 препарата сомнительна), гепатит, желтуха, холестаза, 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 Стивена-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

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота, головная боль, боль в нижней части живота, в эпигастральной области, учащенное мочеиспускание.

Лечение: промывание желудка с последующим применением активированного угля и/или симптоматическое лечение.

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 препарата Тербинафин-Акрихин 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 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 циклоспорина на 15%

Взаимодействие с продуктами питания и напитками

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала применения препарата 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-Акрихин должно быть немедленно 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 Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) крайне редко отмечались на фоне применения препарата.

При применении препарата Тербинафин-Акрихин 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-Акрихин.

Было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 2D6 (CYP2D6). Поэтому необходимо осуществлять постоянное наблюдение за больными, получающими одновременно с препаратом Тербинафин-Акрихин 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, механизмами

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 250 мг.

По 14 таблеток в блистер из ПВХ-алюминиевой фольги. По 1,2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Сановель Фармако-индустриальная торговая компания

Район Силиври, квартал Балабан, улица Джиханер, №10, 34580, Стамбул, Турция

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03