

Состав

действующее вещество: тербинафин;

1 таблетка содержит тербинафина (в форме гидрохлорида) 250 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, тальк, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: круглые плоские таблетки от белого до желтовато-белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для применения в дерматологии.

Противогрибковые препараты для системного применения. Тербинафин. Код АТХ. D01B A02.

Фармакодинамика

Тербинафин является аллиламинов, который имеет широкий спектр противогрибкового действия по 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 грибки рода *Candida* (например *Candida albicans*) и *Pityrosporum*. В низких концентрациях оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибков. Активность в отношении дрожжевых грибков в зависимости от их вида может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфически способствует раннему этапу биосинтеза стерина в клетке грибка. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Это приводит к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки грибка. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450.

При пероральном применении тербинафин накапливается в коже в концентрациях, обеспечивающих его фунгицидное действие.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь тербинафин хорошо всасывается (> 70%). Его биодоступность в результате пресистемного метаболизма составляет примерно 50%. Разовая пероральная доза 250 мг тербинафина показала среднее значение максимальных концентраций (max) в плазме крови - 1,30 мкг/мл через 1,5 часа после приема. В равновесном состоянии по сравнению с однократной дозой максимальная концентрация тербинафина была в среднем на 25% выше, а площадь под кинетической кривой «концентрация - время» (AUC) увеличивалась в 2,3 раза. На основе увеличения плазменной AUC может быть рассчитан эффективный период полувыведения ($T_{1/2}$) (~ 30 часов). Прием пищи оказывает умеренное влияние на биодоступность тербинафина (увеличение AUC на менее 20%), но не настолько, чтобы потребовать коррекции дозы. Одновременное употребление пищи с высоким содержанием жиров замедляет всасывание тербинафина и увеличивает биодоступность примерно на 20%.

Распределение

Тербинафин прочно связывается с белками плазмы крови (99%). Объем распределения превышает 2000 л. Он быстро диффундирует через дерму и концентрируется в липофильной роговом слое. Накапливается в липофильном роговом слое. Тербинафин также выделяется в кожном 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. Нет достаточных данных о том, проникает ли тербинафин через плацентарный барьер. Менее 0,2% принятой дозы выводится в грудное молоко.

Метаболизм

Тербинафин метаболизируется быстро и экстенсивно с участием по крайней мере 7 изоферментов CYP с существенным вкладом со стороны CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19.

Выведение

Вследствие биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, которые не имеют противогрибковой активности и выводятся преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ составляет 17 часов. Доказательств накопления тербинафина в организме

нет.

Изменений фармакокинетики тербинафина в зависимости от возраста пациента не наблюдается, но скорость выведения из организма может быть снижена у пациентов с нарушением функции почек или печени, что приводит к повышению его уровней в плазме крови.

Исследования фармакокинетики разовых доз тербинафина с участием пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) или с уже существующими заболеваниями печени показали, что его клиренс может быть уменьшен примерно на 50%.

Показания

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

- стригущий лишай (трихофития гладкой кожи, трихофития промежности и дерматофития стоп), когда локализация поражения, выраженность или распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии;
- онихомикоз.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата;
- острые или хронические заболевания печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику тербинафина

В метаболизме тербинафина участвуют изоферменты цитохрома P450 (CYP450). Клиренс тербинафина в плазме крови может быть повышен средствами, индуцируют эти ферменты, и может быть снижен средствами, которые ингибируют цитохром P450. В случае необходимости одновременного применения таких средств дозирования тербинафина нужно корректировать соответствующим образом.

Ингибиторы ферментов цитохрома P450

Циметидин снижал клиренс тербинафина на 30% и повышал AUC на 34%.

Флуконазол (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) увеличивал показатели C_{max} и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно в связи с торможением ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Такое же увеличение показателей может наблюдаться при одновременном применении с тербинафином средств, угнетающих CYP2C9 и CYP3A4, таких как азольные фунгициды (кетоконазол), макролидные антибиотики или амиодарон.

Индукторы ферментов цитохрома P450

Рифампицин (индуктор CYP3A4) увеличивал клиренс тербинафина на 100%. Показатели AUC и C_{max} снижались на 50% и 45% соответственно.

Влияние тербинафина на фармакокинетику других лекарственных средств

Субстраты CYP2D6

Исследования *in vitro* и *in vivo* обнаружили, что тербинафин подавляет CYP2D6-опосредованный метаболизм. Такие результаты больше касаются субстанций, которые преимущественно метаболизируются с участием этого фермента, особенно если они имеют узкий терапевтический диапазон (см. Раздел «Особенности применения»). Это касается, например, некоторых средств следующих классов: трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические средства (включая класс 1A, 1B и 1C) или ингибиторы MAO типа B.

Тербинафин уменьшал клиренс дезипрамина на 82%, а AUC увеличивал в 5 раз.

В быстрых метаболизаторов CYP2D6 тербинафин увеличивал коэффициент метаболического взаимодействия декстрометорфана/декстрорфана в моче в среднем в 16-97 раз. Это свидетельствует о том, что тербинафин замедляет метаболизм субстратов CYP2D6 в быстрых метаболизаторов CYP2D6 («экстенсивных метаболизаторов»), т.е. метаболизм у этих пациентов максимально соответствует метаболизма в медленных метаболизаторов (а именно «слабых метаболизаторов»).

Субстраты других ферментов

Результаты исследований, проведенных *in vitro* с участием здоровых добровольцев, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления клиренса большинства средств, метаболизирующихся с участием системы цитохрома P450 (например терфенадина, триазолама, толбутамина или пероральных контрацептивов).

Другие метаболические пути

Тербинафин увеличивает клиренс циклоспорина на 15% (уменьшение AUC на 13%).

Возможность взаимодействия тербинафина и антикоагулянтов, которые обычно назначают не изучалась. В ходе исследования взаимодействия с варфарином никаких взаимодействий не наблюдалось.

Во время клинических исследований соответствующего воздействия тербинафина на фармакокинетику ко-тримоксазола (триметоприма и сульфаметоксазола), дигоксина, флуконазола, феназона, теофиллина или зидовудина не обнаружено.

Особенности применения

Лекарственное средство следует применять только тогда, когда местное применение тербинафина невозможно.

Со стороны печени

Лекарственный препарат противопоказан для применения у пациентов с хроническим или острым заболеванием печени. Перед его применением следует оценить все уже существующие заболевания печени. Как минимум следует определить уровни АЛТ и АСТ для того, чтобы получить исходные значения для сравнения их со значениями, которые будут получены во время лечения. У пациентов с уже существующими заболеваниями печени клиренс тербинафина может снижаться примерно на 50%.

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 следует немедленно прекратить в случае повышения активности показателей функциональных печеночных тестов. У пациентов, принимавших тербинафин перорально, 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 (см. Разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции»).

Пациентов следует предупредить о том, что при применении лекарственного средства нужно немедленно сообщить врачу о любых признаках или симптомах, указывающих на нарушение функции печени, такие как зуд, необъяснимая постоянная тошнота, потеря аппетита, анорексия, желтуха, рвота, повышенная

утомляемость, правосторонние боли в верхней части живота, темный цвет мочи или обесцвеченные испражнения. Пациенты с этими симптомами должны прекратить применение тербинафина внутрь, а функцию печени пациента нужно немедленно оценить.

Реакции гиперчувствительности/серьезные кожные реакции

При применении перорального тербинафина очень редко сообщалось о появлении серьезных реакций со стороны кожи (например синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, сыпь с эозинофилией и системными синдромами (DRESS-синдром)). Как и кожные реакции и эозинофилия, DRESS-синдром может включать один или более органов, вызывая гепатит, интерстициальный нефрит, интерстициальный пневмонит, миокардит, перикардит. В случае возникновения прогрессирующих высыпаний на коже или других возможных симптомов гиперчувствительности прием лекарственного средства следует прекратить.

Гематологические реакции

При применении перорального тербинафина очень редко сообщалось про патологические изменения со стороны крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения). Необходимо оценить причину возникновения любого патологического изменения со стороны крови у пациентов и рассмотреть вопрос о возможной смене режима лечения, в том числе прекращения приема препарата.

Применение пациентам с красной волчанкой/псориазом

Лекарственное средство следует применять с осторожностью таким пациентам, поскольку поступали сообщения об очень редких случаях обострения этих заболеваний.

Применение пациентам с нарушениями функции почек

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

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Исследования *in vitro* и *in vivo* обнаружили, что тербинафин является ингибитором фермента CYP2D6. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, если они одновременно применяют препараты, которые

метаболизируются преимущественно с участием фермента CYP2D6 (например трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты (включая класс 1А, 1В и 1С) или ингибиторы МАО типа В), особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Соответствующие исследования не проводились. Пациентам, у которых появляется головокружение как нежелательный эффект на применение лекарственного средства (см. Раздел «Побочные реакции»), следует избегать управления автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Исследования репродуктивной токсичности на животных показали, что риск для плода отсутствует, однако контролируемые клинические исследования с участием беременных женщин не проводились.

Клинический опыт применения перорального тербинафина беременным женщинам очень ограничен. Препарат не следует применять в период беременности, кроме случаев крайней необходимости.

Незначительное количество тербинафина проникает в грудное молоко. Препарат не следует применять в период кормлений грудью.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство предназначено для перорального применения. Таблетки следует глотать, запивая водой, желательно в одно и то же время суток независимо от приема пищи.

Взрослые

Лекарственное средство применять в дозе 250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

В случае пропуска очередной дозы, следующую дозу следует принять как можно скорее. Однако, учитывая фармакокинетические свойства тербинафина, пропущенную дозу следует принимать, если интервал между приемом пропущенной дозы и последующей дозой составляет менее 4 часов.

Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести заболевания. Следует следить за тем, чтобы лечение было проведено в течение надлежащего периода времени. Ненадлежащая продолжительность лечения и/или нерегулярное применение лекарственного средства может привести к рецидиву инфекции. Следует соблюдать правил личной гигиены для предупреждения реинфицирования (с нижнего белья, носков, обуви и т.п.).

Рекомендуемая продолжительность лечения:

- дерматофития стоп (межпальцевая, подошвенная/типа «мокасины») - 2-6 недель;
- трихофитии гладкой кожи - 4 недели;
- трихофития промежности - 2-4 недели;
- кожный кандидоз - 2-4 недели;
- трихофитии волосистой части головы - 4 недели;
- онихомикоз, вызванный дерматофитами - 6-12 недель (более длительное лечение может потребоваться пациентам с медленными ростом ногтей);
- инфекции ногтей - в большинстве случаев достаточно 6 недель;
- инфекции большого пальца ноги - в большинстве случаев достаточно 12 недель.

В случае грибковых инфекций ногтей клинический эффект наступает обычно через несколько месяцев после лечения. Это связано с отрастанием здорового ногтя.

Пациенты с нарушением функции печени

Лекарственный препарат противопоказан пациентам с хроническими или острыми заболеваниями печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение тербинафина пациентам с нарушением функции почек не было должным образом изучено, поэтому лекарственное средство не рекомендуется применять таким пациентам.

Пациенты пожилого возраста

Доказательств того, что для пациентов пожилого возраста нужно менять дозу тербинафина или что у них есть проявления побочных реакций, которые отличаются от таковых у пациентов более молодого возраста, нет. В этой возрастной группе при применении лекарственного средства следует учитывать возможность нарушения функции печени или почек.

Дети

Данные по применению перорального тербинафина детям ограничены, поэтому применение лекарственного средства не рекомендуется этой возрастной категории пациентов.

Передозировка

Известно о нескольких случаях передозировки (прием внутрь до 5 г тербинафина). При этом отмечались головная боль, тошнота, боль в эпигастрии и головокружение. Лечение, которое рекомендуется в случае передозировки, включает выведение тербинафина, в первую очередь, с помощью адсорбентов и при необходимости применения симптоматической поддерживающей терапии.

Побочные реакции

Побочные реакции обычно слабо и умеренно выражены и имеют преходящий характер. Нижеприведенные побочные реакции наблюдались в ходе клинических исследований тербинафина или в процессе постмаркетинговых исследований.

Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использованы следующую классификацию: 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 ($< 1/10000$), неизвестно (частоту нельзя установить на основе имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто - анемия очень редко - нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны иммунной системы:

очень редко - анафилактоидные реакции (в том числе отек Квинке), прогрессирование и обострения кожной и системной красной волчанки; неизвестно - анафилактические реакции, реакции, подобные симптомам сывороточной болезни (в т.ч. сыпь, зуд, крапивница, отек, артралгия, лихорадка и отек лимфоузлов).

Со стороны метаболизма и питания:

очень часто - потеря аппетита нечасто - потеря массы тела (вследствие дисгевзия).

Сообщалось о тяжелых отдельных случаях уменьшения употребления пищи приводило к значительной потере массы тела.

Со стороны психики:

часто - депрессия нечасто - беспокойство.

Со стороны нервной системы:

очень часто - головная боль; часто - головокружение, дисгевзия до потери вкуса; нечасто - парестезии, гипестезия; очень редко - стойка дисгевзия; неизвестно - гипосмия, аносмия, включая постоянную аносмию.

Со стороны органов зрения:

часто - нарушение зрения; неизвестно - нечеткое зрение, снижение остроты зрения.

Со стороны органов слуха и равновесия:

нечасто - шум в ушах неизвестно - тугоухость.

Со стороны сосудов:

неизвестно - васкулит.

Со стороны пищеварительного тракта:

очень часто - ощущение переполнения желудка, диспепсия, тошнота, умеренная боль в животе, диарея неизвестно - панкреатит.

Со стороны пищеварительной системы:

редко - печеночная недостаточность, повышение уровня ферментов печени, желтуха, холестаз и гепатит (включая случаи с летальным исходом или случаи, требующие пересадки печени) (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

очень часто - сыпь, крапивница нечасто - светочувствительность; очень редко - алоpecia, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, токсикодермия, эксфолиативный и буллезный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), острый генерализованный экзантематозный пустулез; неизвестно - медикаментозное высыпания с эозинофилией и системными симптомами.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

очень часто - артралгия, миалгия; неизвестно - рабдомиолиз; повышение КФК плазме крови.

Со стороны организма в целом и реакции в месте введения:

часто - истощение; нечасто - лихорадка, неизвестно - гриппоподобные заболевания.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции, возникшие после регистрации лекарственного средства, очень важны. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза/риск лекарственного средства. Работников системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

К.А. СЛАВИЯ ФАРМ С.Р.Л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Бульвар Теодор Палладе № 44 С, сектор 3, 032266, Бухарест, Румыния.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).