

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІКОФІН®

(MYCOFIN)

Склад:

діюча речовина: terbinafine;

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду еквівалентно тербінафіну 250 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, круглі таблетки з лінією розлому з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові препарати для системного застосування. Код АТХ D01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тербінафін є аліламіном, який має широкий спектр дії проти грибкових 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 чинить фунгіцидну дію відносно дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів. Активність щодо дріжджових грибів залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.

Тербінафін специфічно спричиняє ранній етап 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 Р450.

При застосуванні внутрішньо препарат накопичується у шкірі, волоссі і нігтях у концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування з урахуванням метаболізму після першого проходження через печінку тербінафін добре абсорбується (> 70 %), а абсолютна біодоступність тербінафіну становить приблизно 50 %. Разова пероральна доза 250 мг тербінафіну показала середнє значення пікових концентрацій у плазмі крові 1,30 мкг/мл через 1,5 години після прийому препарату. При постійному прийомі порівняно з одноразовим прийомом максимальна концентрація тербінафіну була в середньому на 25 % вища, а плазмова AUC збільшувалася у 2,3 рази. На основі збільшення плазмової AUC може бути розрахований ефективний період напіввиведення (~30 годин). Прийом їжі виявляє помірний вплив на біодоступність тербінафіну (збільшення AUC на менше ніж 20 %), однак це не призводить до необхідності корекції дози. Одночасне вживання їжі з високим вмістом жирів уповільнює всмоктування тербінафіну та збільшує біодоступність приблизно на 20 %.

Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові (99 %). Об'єм розподілу перевищує 2000 л. Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі.

Тербінафін накопичується у ліпофільному роговому шарі. Тербінафін також виділяється у шкірному салі і, таким чином, досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагачений шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластини протягом перших тижнів після початку терапії. Немає достатніх даних щодо того, чи проникає тербінафін через плацентарний бар'єр. Менше ніж 0,2 % прийнятої дози екскретується у грудне молоко. Тербінафін метаболізується швидко і екстенсивно за 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 препарату становить 17 годин. Доказів щодо накопичення препарату в організмі немає.

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

Дослідження фармакокінетики разових доз препарату за участю пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну 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*), *Microsporum 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 препарату. Гострі або хронічні захворювання печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику тербінафіну

У метаболізмі тербінафіну беруть участь ізоферменти цитохрому P450 (CYP450). Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індукують ці ферменти, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Мікофін® потрібно коригувати відповідним чином.

Інгібітори ферментів

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 % та підвищував AUC на 34 %.

Флуконазол (інгібітор CYP3A4 та CYP2C9) збільшував $C_{\max}$ і AUC тербінафіну на 52 % і 69 % відповідно. Таке ж збільшення показників може спостерігатися при одночасному застосуванні з тербінафіном препаратів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як азольні фунгіциди, макролідні антибіотики або амідарон.

Індуктори ферментів

Рифампіцин (індуктор CYP3A4) збільшував кліренс тербінафіну на 100 %. Показники AUC і $C_{\max}$ знижувалися на 50 % і 45 % відповідно.

Вплив тербінафіну на фармакокінетику інших лікарських засобів

Субстрати CYP2D6: дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін пригнічує CYP2D6. Такі результати більше стосуються субстанцій, які переважно метаболізуються за участю цього ферменту, особливо якщо вони мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Особливості застосування»). Це стосується, наприклад, деяких препаратів таких класів: трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу B.

Тербінафін зменшував кліренс дезипраміну на 82 %, а AUC збільшував у 5 разів.

У швидких метаболізаторів CYP2D6 тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/дексторфану в сечі у середньому в 16–97 разів. Це свідчить про те, що тербінафін уповільнює метаболізм субстратів CYP2D6 у швидких метаболізаторів CYP2D6 («екстенсивних метаболізаторів»), тобто метаболізм у цих пацієнтів максимально відповідає метаболізму у повільних метаболізаторів (а саме «слабких метаболізаторів»).

Субстрати інших ферментів CYP450. Результати досліджень, проведених *in vitro* та за участю здорових добровольців, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення

або посилення кліренсу більшості препаратів, які метаболізуються за участю інших ізоформ системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, триазоламу або пероральних контрацептивів).

Інші метаболічні шляхи: тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 % (зменшення AUC на 13 %).

Можливість взаємодії між тербінафіном та антикоагулянтами, що зазвичай призначають, не вивчалася. Під час дослідження з варфарином жодних взаємодій не спостерігалось.

Під час клінічних досліджень відповідного впливу на фармакокінетику ко-тримоксазолу (триметоприму та сульфаметоксазолу), дигоксину, флуконазолу, феназону, теofilіну або зидовудину не виявлено.

Особливості застосування.

Мікофін® для перорального застосування слід застосовувати лише тоді, коли місцеве застосування препарату неможливе.

Функція печінки

Мікофін® у таблетках протипоказаний для застосування пацієнтам з хронічним або гострим захворюванням печінки. Перед призначенням Мікофіну® у таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки. Як мінімум слід визначити рівні АЛТ та АСТ для того, щоб отримати вихідні значення для порівняння їх зі значеннями, які будуть отримані під час лікування. У пацієнтів із уже існуючими захворюваннями печінки кліренс тербінафіну може знижуватись приблизно на 50 %.

Гепатотоксичність може зустрічатись у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4-6 тижнів лікування). Застосування препарату Мікофін® у таблетках слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали Мікофін® у таблетках, дуже рідко були зареєстровані випадки серйозної печінкової недостатності (деякі з них мали летальний наслідок або потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнтів, які приймають препарат, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як постійна нудота, втрата апетиту, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, біль у верхній правій частині живота, темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнтам з такими симптомами потрібно припинити пероральне застосування тербінафіну та негайно перевірити функцію печінки.

Реакції гіперчутливості/серйозні шкірні реакції

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання з еозинофілією та системними симптомами [DRESS-синдром]) у пацієнтів, які отримували Мікофін у таблетках. Як і шкірні реакції та еозинофілія, DRESS-синдром може охоплювати один або більше органів, спричиняючи гепатит, інтерстиціальний нефрит, інтерстиціальний пневмоніт, міокардит,

перикардит. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі або інших можливих симптомів гіперчутливості лікування Мікофіном в таблетках потрібно припинити.

Червоний вовчак/псоріаз

Мікофін слід застосовувати з обережністю пацієнтам із псоріазом чи шкірним або системним червоним вовчаком, оскільки у постмаркетинговий період надходили повідомлення про випадки загострення цих захворювань.

Гематологічні ефекти

Дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які отримували Мікофін® 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 препаратом Мікофін® у таблетках.

Ниркова функція

Застосування Мікофіну® 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.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін є інгібітором печінкового ферменту CYP2D6. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, якщо вони одночасно застосовують препарати, які метаболізуються переважно за участю ферменту CYP2D6 (наприклад трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу B), особливо якщо ці препарати мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах показали, що ризик для плода відсутній, однак контрольовані клінічні дослідження за участю вагітних жінок не проводилися. Клінічний досвід застосування Мікофіну вагітним жінкам дуже обмежений, тому Мікофін не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Незначна кількість тербінафіну проникає у грудне молоко, і тому жінки, які годують груддю, не повинні отримувати лікування Мікофіном.

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

Відповідні дослідження не проводилися. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення та порушення зору як небажаний ефект на застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Таблетки потрібно ковтати, запиваючи водою, бажано в один і той же час доби. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

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

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання. Слід стежити за тим, щоб лікування було проведене протягом належного періоду часу. Неналежна тривалість лікування та/або нерегулярне застосування препарату може призвести до рецидиву інфекції. Слід дотримуватися правил особистої гігієни для попередження реінфікування (з нижньої білизни, шкарпеток, взуття тощо).

Рекомендована тривалість лікування:

- дерматофітія стоп (міжпальцева, підошова/типу «мокасини») – 2-6 тижнів;
- трихофітія гладкої шкіри – 4 тижні;
- трихофітія промежини – від 2 до 4 тижнів;
- шкірний кандидоз – від 2 до 4 тижнів;
- трихофітія волосистої частини голови – 4 тижні;
- оніхомікоз, спричинений дерматофітами – 6–12 тижнів. Більш тривале лікування може бути потрібне пацієнтам із повільним ростом нігтів.

Інфекції нігтів: у більшості випадків достатньо 6 тижнів лікування.

Інфекції великого пальця ноги: у більшості випадків достатньо 12 тижнів лікування.

У разі грибкових інфекцій нігтів клінічний ефект настає зазвичай через кілька місяців після мікологічного лікування. Це пов'язано з відростанням здорового нігтя.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції печінки

Мікофін® у таблетках протипоказаний пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Застосування Мікофіну® у таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі хворих.

Пацієнти літнього віку

Доказів того, що пацієнти літнього віку вимагають застосування доз препарату, які відрізняються від таких для пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при

застосуванні препарату слід взяти до уваги можливість порушення функції печінки або нирок.

Процедура у разі пропуску прийому дози

Якщо пацієнт забув прийняти чергову дозу, наступну дозу слід прийняти якомога швидше, як тільки він про це згадає. Однак, враховуючи фармакокінетичні властивості тербінафіну, пропущену дозу не слід приймати, якщо інтервал між прийомом пропущеної дози і прийомом наступної дози становить менше 4 годин.

Діти.

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

Передозування.

Відомо про декілька випадків передозування (прийом внутрішньо до 5 г тербінафіну). При цьому відмічалися головний біль, нудота, біль в епігастрії і запаморочення.

Лікування, яке рекомендується у разі передозування, включає виведення препарату, у першу чергу, за допомогою активованого вугілля та у разі необхідності – застосування симптоматичної підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

<i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</i>	
Нечасто	Анемія.
Дуже рідко	Нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія.
<i>Розлади з боку імунної системи</i>	
Дуже рідко	Анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), прогресування та загострення шкірного і системного червоного вовчака.
Частота невідома	Анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби (в т.ч. висипання, свербіж, кропив'янка, набряк, артралгія, гарячка та набряк лімфовузлів).
<i>Розлади метаболізму та живлення</i>	
Дуже часто	Втрата апетиту.
Нечасто	Втрата маси тіла (внаслідок дисгевзії). Повідомлялося про тяжкі окремі випадки зменшення вживання їжі, що призводило до значної втрати маси тіла.
<i>Психічні розлади</i>	
Часто	Депресія.

Нечасто	Неспокій.
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Головний біль.
Часто	Запаморочення, дисгевзія аж до втрати смаку. Порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, зазвичай відновлюється після припинення прийому препарату.
Нечасто	Парестезія, гіпестезія.
Дуже рідко	Стійка дисгевзія.
Частота невідома	Гіпосмія, аносмія, включаючи постійну аносмію.
<i>Розлади з боку органів зору</i>	
Часто	Порушення зору.
Частота невідома	Нечіткий зір, зниження гостроти зору.
<i>Розлади з боку органів слуху та рівноваги</i>	
Нечасто	Шум у вухах.
Частота невідома	Тугоухість.
<i>Розлади з боку судин</i>	
Частота невідома	Васкуліт.
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	Відчуття перепоовнення шлунка, диспепсія, нудота, помірний біль у ділянці живота, діарея.
Частота невідома	Панкреатит.
<i>Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	
Рідко	Печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестази і гепатит (включаючи випадки печінкової недостатності з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки, див. розділ «Особливості застосування»).
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Висипання, кропив'янка.
Нечасто	Фоточутливість.
Дуже рідко	Алопеція, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, токсикодермія, ексфоліативний та бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.
Частота невідома	Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами.
<i>Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Артралгія, міалгія.
Частота невідома	Рабдоміоліз, підвищення рівня креатинфосфокінази.
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Часто	Виснаженість.
Нечасто	Гарячка.
Частота невідома	Грипоподібні захворювання.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери у картонній упаковці.

По 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, №299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.