

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕРБІНАФІН-КВ

(TERBINAFINE-KV)

Склад:

діюча речовина: тербінафін;

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 D01В А02.

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 Р450.

При застосуванні внутрішньо лікарський засіб накопичується у шкірі у концентраціях, що

забезпечують фунгіцидну дію.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому 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 прийому лікарського засобу. У рівноважному стані порівняно з одноразовою дозою максимальна концентрація тербінафіну була в середньому на 25% вища, а плазмове 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%), але не настільки, щоб потребувати корекції дози.

Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові. Він швидко дифундує через дерму та концентрується 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 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 за участю пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс лікарського засобу Тербінафін-КВ 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 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-KB необхідно коригувати відповідним чином.

Лікарські засоби, що можуть збільшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 %.

Флуконазол збільшував показники C_{max} і AUC тербінафіну на 52 % і 69 % відповідно у зв'язку з гальмуванням ферментів CYP2C9 і CYP3A4. Таке ж збільшення показників може 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 збільшував 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 з 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 ко-тримоксазол (триметоприм і сульфаметоксазол), зидовудин або теофілін.

Були зареєстровані деякі випадки порушення менструального циклу (міжменструальна кровотеча і нерегулярний менструальний цикл) у пацієнок, які приймали Тербінафін-KB

одночасно з пероральними контрацептивами, хоча частота цих порушень залишається у межах частоти побічних реакцій у пацієнтів, які приймають тільки пероральні контрацептиви.

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може підвищити тербінафін

Тербінафін зменшував кліренс кофеїну, який вводився 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 зменшував 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/дексторфану 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 збільшував 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-KB у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам з хронічним або активним захворюванням печінки. Перед призначенням лікарського засобу Тербінафін-KB у таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки.

Гепатотоксичність може виникати у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4-6 тижнів лікування). Застосування лікарського засобу Тербінафін-KB у таблетках 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 потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні

системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом 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, неояснена постійна нудота, зниження апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, правосторонній біль у верхній частині живота або темний колір сечі, чи знебарвлені випорожнення. Пацієнти з цими симптомами повинні припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно перевірити.

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, прийом 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 у 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 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 щодо впливу 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 призначати 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 потрібним 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 популяції

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 в таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі хворих.

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 інформації щодо застосування тербінафіну дітям обмежена, тому його застосування не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку

Доказів того, що для пацієнтів літнього віку потрібно 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.

Відомо про кілька випадків передозування (прийом внутрішньо до 5 г тербінафіну).

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

Лікування: виведення лікарського засобу, у 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, анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби, реакції гіперчутливості.

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 судин: 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 із застосуванням тербінафіну був сумнівним.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка); висипання з еозинофілією та системними симптомами, ексfolіативний та бульозний дерматит; серйозні шкірні реакції (наприклад 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; псоріазоподібні висипи або загострення псоріазу (гострий генералізований екзантематозний пустульоз).

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: підвищений рівень 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 в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ТЕРБИНАФИН-КВ

(TERBINAFINE-KV)

Состав:

действующее вещество: тербинафин;

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 проявляет 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 стероидов в клетке гриба.

Это приводит к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, вызывающему гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не принадлежит к системе цитохрома P450.

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

Фармакокинетика.

После перорального приема 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 приема лекарственного средства. В равновесном состоянии по сравнению с однократной 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 потребовалась коррекция 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 образуются 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 разовых доз лекарственного средства с участием пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) или с уже существующими заболеваниями печени показали, что клиренс лекарственного средства Тербинафина-КВ может быть уменьшен примерно 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 обуславливают 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 снижал клиренс тербинафина на 30 %.

Флуконазол 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 лекарственных средств, угнетающих CYP2C9 и CYP3A4, таких как кетоконазол и амиодарон.

Лекарственные средства, которые могут снизить влияние или плазменные концентрации тербинафина

Рифампицин увеличивал 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, толбутамин или пероральных контрацептивов), за исключением тех лекарственных средств, которые метаболизируются при участии CYP2D6.

Тербинафин не влияет на клиренс антипирина или дигоксина.

Никакого влияния тербинафина 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 уменьшал клиренс кофеина, который вводился 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 1A, 1B и 1C) и ингибиторы моноаминоксидазы (MAO-Is) типа B, в случае, когда применяющееся лекарственное средство имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин уменьшал 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 метаболитов CYP2D6 на статус медленных метаболитов.

Лекарственные средства, влияние или плазменные концентрации которых может снизить тербинафин

Тербинафин увеличивал 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 в таблетках не рекомендуется применять пациентам с хроническим или активным заболеванием печени. Перед назначением лекарственного средства Тербинафин-КВ в таблетках необходимо оценить все уже существующие заболевания печени.

Гепатотоксичность может возникать 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 в таблетках 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 нуждались в пересадке печени). В большинстве случаев печеночной недостаточности пациенты имели серьезные основные системные заболевания, а причинно-следственная связь с приемом 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, необъяснимая постоянная тошнота, снижение аппетита, анорексия, желтуха, рвота, повышенная утомляемость, правосторонняя боль в верхней части живота или темный цвет мочи, или обесцвеченные испражнения. Пациенты с этими симптомами должны прекратить применение тербинафина перорально, а функцию печени пациента нужно немедленно проверить.

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, прием 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, прием лекарственного средства 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 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 любой потенциальный риск для плода.

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 относительно влияния лекарственного средства Тербинафин-КВ на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами нет. Пациентам, у которых появляется головокружение как нежелательный эффект на применение лекарственного средства, следует избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство предназначено для перорального применения.

Взрослым назначать 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 потребоваться лечение длительностью 6 месяцев или дольше. Пациентов, которым необходимо более длительное лечение, определяют по сниженной скорости 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 популяции

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 больных.

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. На данное время информация относительно применения тербинафина детям ограничена, поэтому его применение 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.

Известно о нескольких случаях передозировки (прием внутрь до 5 г тербинафина).

Симптомы: головная боль, тошнота, боль в эпигастрии и 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: анафилактикоидные реакции (в том числе отек Квинке), кожная и системная красная волчанка, анафилактическая реакция, реакции, подобные симптомам сывороточной болезни, реакции гиперчувствительности.

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; anosmia, включая постоянную anosmiю, гипосмию; нарушение ощущения вкуса, в том числе потеря вкуса, которая как правило восстанавливается через несколько недель после прекращения приема лекарственного средства. Очень редко сообщалось о длительном нарушении вкуса, которое иногда приводит к снижению потребления пищи и значительной потере 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 сосудов: 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: не тяжелые формы реакции кожи (сыпь, крапивница); высыпания с эозинофилией и системными симптомами, эксфолиативный и буллезный дерматит; серьезные кожные реакции (например 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 наблюдаются высыпания прогрессирующего характера; псориазоподобная сыпь или обострение псориаза (острый генерализованный экзантематозный пустулез).

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: повышенный уровень креатинфосфокиназы крови, изменение 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.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.