

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* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (*Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* і дріжджові гриби роду *Candida* (*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 скваленепоксидази 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 %.

Ефективний період напіввиведення приблизно становить 30 годин. Їжа мало впливає на біодоступність тербінафіну (підвищення площі під кривою приблизно на 20 %), що не потребує коригування дози.

Тербінафін активно зв'язується з протеїнами плазми крові (99 %). Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі. Тербінафін також виділяється у підшкірно-жировій клітковині і досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі. Доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії.

Тербінафін швидко метаболізується з участю не менше семи ізоферментів цитохрому P450. Не виявлено змін рівноважної концентрації тербінафіну у плазмі крові залежно від віку, але у пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки може бути уповільнена швидкість виведення препарату, що призводить до вищих концентрацій тербінафіну у крові.

Внаслідок біотрансформації тербінафіну утворюються метаболіти, що не мають протигрибкової активності і виводяться переважно з сечею.

Фармакокінетичні дослідження разової дози у пацієнтів з нирковим ураженням (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з раніше існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну може зменшитися 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на тербінафін

Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індукують метаболізм, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Мікофін® потрібно коригувати відповідним чином.

Лікарські засоби, що можуть збільшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 %.

Флуконазол збільшував показники максимальної концентрації і площі під кривою «концентрація-час» 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 препаратів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як кетоконазол та аміодарон.

Лікарські засоби, що можуть знизити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Рифампіцин збільшував кліренс тербінафіну на 100 %.

Вплив тербінафіну на інші лікарські засоби

Тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу препаратів, які метаболізуються з участю системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, тріазоламу, толбутаміну або пероральних контрацептивів), за винятком тих препаратів, 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 котримоксазол (триметоприм і сульфаметоксазол), зидовудин або теофілін. Були зареєстровані деякі випадки порушення менструального циклу (міжменструальна кровотеча і нерегулярний менструальний цикл) у пацієнок, які приймали препарат 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 вводили внутрішньовенно, на 21 %.

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), β-блокатори, селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (SSRIs), антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) та інгібітори моноаміноксидази (MAO-Is) типу B у разі, коли препарат, що застосовується, має малий діапазон терапевтичної концентрації.

Тербінафін зменшував кліренс дезипраміну на 82 %.

Пацієнти, у яких процеси метаболізму декстрометорфану (протикашльового препарату 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 знизити тербінафін: тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 %.

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

Особливості застосування.

Функція печінки

Мікофін® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам з хронічним або активним захворюванням печінки. Перед призначенням Мікофіну® у таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки.

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, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом Мікофіну® у таблетках був сумнівним.

Пацієнтів, які приймають препарат, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як свербіж, постійна нудота нез'ясованої етіології, зниження апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, біль у верхній ділянці живота з правого боку або темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнтам з такими симптомами потрібно припинити пероральне застосування тербінафіну та негайно перевірити функцію печінки.

Порушення смаку

При застосуванні препарату 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 препарату 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, препарат слід відмінити.

Депресивні симптоми

Протягом лікування тербінафіном 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 Мікофін® у таблетках. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування Мікофін® у таблетках потрібно припинити.

Мікофін® 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 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.

Дослідження фармакокінетики разової дози препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки показали, що кліренс Мікофіну® може бути скорочений приблизно на 50 %.

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.

Інше

Оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення червоного вовчака, пацієнтам з таким симптомом препарат призначають з обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Токсичного впливу препарату на плід та фертильність не виявили. Досвід застосування препарату вагітним жінкам дуже обмежений, тому Мікофін® не слід призначати 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, тому жінкам, які годують груддю, не слід призначати Мікофін®.

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

Даних щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами немає. Пацієнтам, у яких виникає запаморочення як небажаний ефект на застосування препарату, слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування.

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

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання.

Інфекції шкіри

Рекомендована тривалість лікування:

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

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

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, можна визначати 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

Мікофін® у таблетках не рекомендується застосовувати 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 для пацієнтів літнього віку потрібно змінювати дозу препарату або що у них відзначаються побічні реакції, які відрізняються від таких у пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при застосуванні препарату слід взяти до уваги можливість порушення функції печінки або нирок.

Таблетки слід приймати всередину, запиваючи водою. Бажано приймати в той самий час доби і можна приймати натще або після прийому їжі.

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.

Побічні реакції зазвичай слабко і помірно виражені та мають скороминущий характер. Нижчезазначені небажані реакції спостерігались у ході клінічних досліджень тербінафіну або в процесі постмаркетингового дослідження.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію:

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

<i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</i>	
Дуже рідко	Нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.
Частота невідома	Анемія, панцитопенія.
<i>Розлади з боку імунної системи</i>	
Дуже рідко	Анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), шкірний і системний червоний вовчак.
Частота невідома	Анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби.
<i>Розлади метаболізму та живлення</i>	
Дуже часто	Зниження апетиту.
<i>Психічні розлади</i>	
Частота невідома	Тривога та депресивні симптоми, вторинні до розладів смаку.
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	
Часто	Головний біль

Нечасто	Порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, що зазвичай відновлюється через декілька тижнів після припинення прийому препарату. Дуже рідко повідомлялося про тривале порушення смаку, що іноді призводить до зниження споживання їжі та значної втрати маси тіла.
Рідко	Парестезія, гіпестезія, запаморочення.
Частота невідома	Аносмія, включаючи постійну аносмію, гіпосмію.
<i>Розлади з боку органів слуху та рівноваги</i>	
Дуже рідко	Вертиго.
Частота невідома	Тугоухість, порушення слуху, шум у вухах.
<i>Розлади з боку судин</i>	
Частота невідома	Васкуліт.
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	Шлунково-кишкові симптоми (відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, біль у ділянці живота, діарея).
Частота невідома	Панкреатит.
<i>Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	
Рідко	Випадки серйозних порушень функції печінки, у тому числі печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестаз і гепатит. Якщо розвивається порушення функції печінки, лікування препаратом необхідно припинити. Дуже рідко надходили повідомлення про серйозну печінкову недостатність (деякі випадки з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом тербінафіну був сумнівним.
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка).
Дуже рідко	Серйозні шкірні реакції (наприклад мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Фоточутливість (наприклад фотодерматоз, реакція фотосенсибілізації та поліморфний фотодерматоз). Алопеція. Лікування препаратом Мікофін® необхідно припинити, якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру.
Частота невідома	Псоріазоподібні висипи або загострення псоріазу. Серйозні шкірні реакції (наприклад гострий генералізований екзантематозний пустульоз).
<i>Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Реакції з боку скелетно-м'язової системи (артралгія, міалгія).
Частота невідома	Рабдоміоліз.
<i>Загальні розлади</i>	
Рідко	Нездужання.
Частота невідома	Втомлюваність. Грипоподібні захворювання, пірексія.
<i>Результати лабораторних досліджень</i>	
Частота невідома	Підвищення креатинфосфокінази крові.

Інші небажані реакції на препарат, що були зареєстровані під час постмаркетингового дослідження на підставі спонтанних повідомлень

Нижчезазначені небажані реакції на препарат були визначені на підставі постмаркетингових спонтанних реакцій та систематизуються за класами систем органів.

Оскільки повідомлення про ці реакції надходили на добровільній основі від пацієнтів, кількість яких невідома, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту.

Розлади з боку імунної системи: анафілактичні реакції, реакції, подібні до сироваткової хвороби, реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції (у т.ч. анафілаксію).

Розлади з боку нервової системи: аносмія, у тому числі постійна аносмія, гіпосмія, гіпоестезія, парестезія.

Розлади з боку органів зору: затуманення зору, зниження гостроти зору.

Розлади з боку судин: васкуліт.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: панкреатит.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання з еозинофілією та системними симптомами, ексфоліативний та бульозний дерматит.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: рабдоміоліз.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: грипоподібні захворювання.

Дослідження: підвищений рівень креатинфосфокінази крові, зміни протромбінового часу (подовження, скорочення) у пацієнтів, які одночасно приймали варфарин.

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.