

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****Тербинафин Медисорб****Регистрационный номер:** ЛП-№(002289)-(РГ-RU)**Торговое наименование:** Тербинафин Медисорб**Международное непатентованное или группировочное наименование:** тербинафин**Лекарственная форма:** таблетки**Состав**

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: тербинафина гидрохлорид (в пересчёте на тербинафин) – 140,5 мг (125,0 мг) или 281,0 мг (250,0 мг);*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 43,0 мг или 86,0 мг, гиппролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,8 мг или 3,6 мг, крахмал картофельный 14,2 мг или 28,4 мг, кроскармеллоза натрия 4,2 мг или 8,4 мг, тальк 4,2 мг или 8,4 мг, магния стеарат 2,1 мг или 4,2 мг.**Описание:** круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны.**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковые средства, применяемые в дерматологии; противогрибковые средства системного действия.**Код АТХ:** D01BA02**Фармакологические свойства**Фармакодинамика

Тербинафин представляет собой аллиламин, обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в том числе дерматофитов, таких как *Trychophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (например, *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* (например, *C. albicans*) и *Malassezia* (ранее *Pityrosporum*). В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стерина в клетке гриба. Это ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем

ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450. Тербинафин не оказывает влияния на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов.

При приеме тербинафина внутрь в коже, волосах и ногтях создаются концентрации препарата, обеспечивающие фунгицидное действие.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется (>70%); абсолютная биодоступность тербинафина вследствие эффекта «первого прохождения» через печень составляет примерно 50%. После однократного приема тербинафина внутрь в дозе 250 мг его максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его $C_{\max}$ в среднем увеличивается на 25%, по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается в 2,3 раза. Эффективный период полувыведения составляет 30 часов. Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20%), но коррекции дозы тербинафина при одновременном приеме с пищей не требуется.

Распределение

Тербинафин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%). Он быстро проникает через дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое эпидермиса. Тербинафин также проникает в секрет сальных желез, что приводит к созданию высоких концентраций в волосяных фолликулах, волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластинки в первые несколько недель после начала терапии.

Метаболизм

Тербинафин метаболизируется быстро и в существенной степени при участии как минимум семи изоферментов цитохрома P450, при этом основную роль играют изоферменты CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. В результате биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, не обладающие противогрибковой активностью и выводящиеся преимущественно почками.

Выведение

Многократное применение тербинафина, приводящее к повышению его концентрации в плазме крови, сопровождается трехфазным выведением с конечным периодом полувыведения около 16,5 суток. Выводится почками в виде метаболитов (около 70%), остальная часть – через кишечник.

Не кумулирует. Выделяется с грудным молоком.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы тербинафина у пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин) была показана возможность снижения клиренса тербинафина на 50%.

Пациенты с нарушениями функции печени

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы тербинафина у пациентов с заболеваниями печени была показана возможность снижения клиренса тербинафина на 50%.

Пациенты пожилого возраста

Не выявлено изменений равновесной концентрации тербинафина в плазме крови в зависимости от возраста.

Показания к применению

Тербинафин Медисорб показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет (с массой тела более 20 кг) при микозах, вызванных чувствительными к тербинафину микроорганизмами:

- онихомикозе, вызванном дерматофитами;
- микозах волосистой части головы;
- грибковых инфекциях кожи – лечение дерматомикозов туловища, голеней, стоп, а также дрожжевых инфекций кожи, вызываемых грибами рода *Candida* (например, *Candida albicans*) – в тех случаях, когда локализация, выраженность или распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.

Противопоказания

- гиперчувствительность к тербинафину или к любому другому компоненту препарата;
- детский возраст до 3 лет, при массе тела менее 20 кг (нет данных о применении);
- тяжелое, хроническое или активное заболевание печени (см. раздел «Особые указания»);
- нарушения функции почек (КК менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), т.к. применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено;
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

При применении препарата необходимо соблюдать осторожность пациентам с нарушениями функции печени.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с угнетением костномозгового кроветворения, кожной красной волчанкой или системной красной волчанкой.

Препарат необходимо с осторожностью применять у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями как псориаз или красная волчанка из-за возможного обострения данных заболеваний.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные экспериментальных исследований не дают оснований предполагать наличие нежелательных явлений в отношении токсического действия на плод. Поскольку клинический опыт применения тербинафина у беременных женщин ограничен, не следует применять препарат во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от проведения терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Тербинафин выделяется с грудным молоком, поэтому женщины, применяющие тербинафин внутрь, не должны кормить грудью.

Фертильность

Данных о влиянии тербинафина на фертильность у людей нет. Исследования у крыс не выявили нежелательного влияния на фертильность и репродуктивную способность.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Желательно принимать препарат в одно и то же время.

Взрослые

250 мг 1 раз в сутки.

Длительность лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

Инфекции кожных покровов

Рекомендуемая продолжительность лечения:

Дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков) – 2-6 недель.

Дерматомикоз туловища, голеней – 2-4 недели.

Кандидоз кожи – 2-4 недели.

Полное исчезновение проявлений инфекции и жалоб, связанных с ней, может наступить не ранее, чем через несколько недель после микологического излечения.

Инфекции волос и волосистой части головы

Рекомендуемая продолжительность лечения:

Микоз волосистой части головы – 4 недели.

Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Онихомикоз

Продолжительность лечения составляет у большинства пациентов от 6 до 12 недель.

При *онихомикозе кистей* в большинстве случаев достаточно 6-ти недель лечения.

При *онихомикозе стоп* в большинстве случаев достаточно 12-ти недель лечения.

Некоторым пациентам, которые имеют сниженную скорость роста ногтей, может потребоваться более длительное лечение. Оптимальный клинический эффект наблюдается спустя несколько месяцев после микологического излечения и прекращения терапии. Это определяется тем периодом времени, который необходим для отрастания здорового ногтя.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет оснований предполагать, что для пациентов пожилого возраста требуется изменять режим дозирования препарата или что у них отмечаются побочные действия, отличающиеся от таковых у пациентов более молодого возраста. В случае применения в этой возрастной группе препарата в таблетках следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Дети

Применение у детей от 3 до 12 лет при массе тела более 20 кг целесообразно только в том случае, когда положительный ожидаемый эффект от терапии превышает потенциальный риск развития побочного действия.

Длительность лечения и дозы зависят от массы тела ребенка.

Дети старше 3 лет и с массой тела более 40 кг

Режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети старше 3 лет и с массой тела от 20 до 40 кг

125 мг (1/2 таблетки 250 мг) 1 раз в сутки.

Дети до 3 лет и с массой тела менее 20 кг

Данные применения препарата у детей в возрасте младше 3 лет (масса тела которых обычно менее 12 кг) отсутствуют. Применение препарата для лечения у детей с массой тела менее 20 кг не рекомендуется ввиду невозможности адекватного подбора дозы.

Побочное действие

Тербинафин в целом переносится хорошо. Нежелательные реакции (НР) обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Частота НР оценивалась следующим образом: 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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту возникновения НР невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто – анемия; очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко – анафилактикоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение); частота неизвестна – анафилактические реакции, синдром подобный сывороточной болезни.

Психические нарушения

Часто – депрессия; нечасто – тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто – головная боль; часто – головокружение, нарушения вкусовых ощущений, вплоть до их потери (обычно восстановление происходит в пределах нескольких недель после прекращения лечения); нечасто – парестезии, гипестезии; частота неизвестна – потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, снижение обоняния.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто – нарушение зрения; частота неизвестна – затуманивание зрения, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто – шум в ушах; частота неизвестна – тугоухость, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна – васкулит.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто – вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея; частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко – гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы), в том числе печеночная недостаточность, включая редкие случаи развития тяжелой печеночной недостаточности (некоторые со смертельным исходом или требующие трансплантации печени); гепатит, желтуха, холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз. В

большинстве случаев, когда развивалась печеночная недостаточность, пациенты имели серьезные сопутствующие системные заболевания и причинно-следственная связь печеночной недостаточности с приемом тербинафина была сомнительной.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто – сыпь, крапивница; нечасто – реакции фоточувствительности; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема, токсическая кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, буллезный дерматит, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, алопеция; частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (сыпь, отеки, лихорадка и увеличение лимфатических узлов).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто – артралгия, миалгия, частота неизвестна – рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто – чувство усталости; нечасто – повышение температуры тела; частота неизвестна – гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто – снижение веса (вторично по отношению к нарушению вкусовых ощущений); частота неизвестна – повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки (принятая доза тербинафина составляла до 5 г), при которых отмечались: головная боль, головокружение, тошнота, боль в эпигастральной области, учащенное мочеиспускание, сыпь.

Лечение

Мероприятия по выведению препарата (промывание желудка, прием активированного угля); при необходимости – симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на тербинафин

Плазменный клиренс тербинафина может ускоряться под влиянием препаратов – индукторов метаболизма, и подавляться под влиянием ингибиторов цитохрома P450. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов и тербинафина может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего.

Циметидин может усиливать действие тербинафина или увеличивать его концентрацию в плазме. Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33%.

Флуконазол увеличивает $C_{\max}$ и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно, в связи с угнетением изофермента CYP2C9 и CYP3A4. Подобное увеличение экспозиции тербинафина может возникать при применении других препаратов, ингибирующих изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, например кетоконазола и амиодарона.

Рифампицин может ослаблять действие тербинафина или уменьшать его концентрацию в плазме. Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100%.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

Тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 2D6 (CYP2D6). Эти данные могут оказаться клинически значимыми для тех препаратов, которые метаболизируются преимущественно этим ферментом: трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты (1А, 1В и 1С класса) и ингибиторы моноаминоксидазы В типа - в том случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82%.

В исследованиях на здоровых добровольцах с активным метаболизмом декстрофеторфана (противокашлевое средство и субстрат CYP2D6) тербинафин увеличил метаболический коэффициент декстрометорфан/дексторфан в моче в 16-97 раз. Таким образом, тербинафин у лиц с высокой активностью изофермента CYP2D6 может снизить активность последнего.

Тербинафин снижает клиренс кофеина при внутривенном введении на 19%.

При совместном применении с этанолом и препаратами, обладающими гепатотоксическим действием, возникает риск развития лекарственного поражения печени.

При одновременном применении с варфарином тербинафин снижает протромбиновое время (причинно-следственная связь не установлена).

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие или оказывающие незначительное влияние

Тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления клиренса большинства препаратов, которые метаболизируются при участии системы цитохрома P450 (например, терфенадина, триазолама, толбутамида или пероральных контрацептивов), за исключением тех, которые метаболизируются с участием CYP2D6.

Тербинафин не влияет на клиренс феназона или дигоксина.

Тербинафин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику флуконазола. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий между тербинафином и компонентами ко-тримоксазола (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином.

При одновременном приеме тербинафина с пероральными контрацептивами возможно нарушение менструального цикла.

Тербинафин может уменьшать концентрацию в сыворотке крови или выраженность клинических эффектов следующих препаратов

Тербинафин повышает клиренс циклоспорина на 15%.

Взаимодействие с продуктами питания и напитками

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

Особые указания

Нерегулярное применение или досрочное прекращение лечения повышает риск развития рецидива заболевания.

Если через 2 недели лечения не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.

До начала применения тербинафина в таблетках необходимо провести анализ функции печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими заболеваниями печени, так и без них. В течение терапии рекомендовано периодическое исследование функции печени (через 4-6 недель после начала лечения). Лечение немедленно должно быть прекращено в случае повышения активности «печеночных» проб. Пациенты, которым назначают препарат, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно информировать лечащего врача о возникновении на фоне приема препарата таких симптомов как стойкая тошнота, снижение аппетита, чувство усталости, рвота, боли в правом подреберье, желтуха, темная моча или светлый кал. В случае появления подобных симптомов необходимо немедленно прекратить прием препарата и провести исследование функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Серьезные кожные реакции (в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) крайне редко отмечались на фоне применения тербинафина.

При применении препарата в таблетках отмечались крайне редкие изменения клеточного состава крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения). В случае развития качественных или количественных изменений со стороны форменных элементов крови следует установить причину нарушений и рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата или, при необходимости, о прекращении терапии препаратом.

Тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый ферментом 2D6 (CYP2D6), поэтому необходимо осуществлять постоянное наблюдение за пациентами, получающими

одновременно с тербинафином лечение препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием этого фермента (такими как трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты класса 1С и ингибиторы моноаминоксидазы В типа) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

При наличии у пациента в анамнезе псориаза следует с осторожностью применять препарат Тербинафин Медисорб, поскольку имеются данные о случаях обострения болезни.

Системное применение при онихомикозе оправдано только в случае тотального поражения большинства ногтей, наличия выраженного подногтевого гиперкератоза, неэффективности предшествующей местной терапии.

Удаление ногтевых пластинок при лечении онихомикоза кистей в течение 3 недель и онихомикоза стоп в течение 6 недель не требуется.

В процессе лечения (через 2 недели) и в конце необходимо производить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Тербинафин Медисорб содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Тербинафин Медисорб практически не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами, а также заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом, пациентам не следует управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 125 мг и 250 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке (блистер в пачке картонной).
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не принимать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Акционерное общество «Медисорб»

Юридический адрес: 614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Адрес места осуществления производства:

Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 3

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:

Акционерное общество «Медисорб»

Юридический адрес: 614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Тел/факс: +7 (342) 259-41-41

E-mail: info@medisorb.ru

www.medisorb.ru