

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тербинафин Канон

Регистрационный номер: ЛП-№(010790)-(ПГ-РУ)

Торговое наименование: Тербинафин Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: тербинафин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка 125 мг содержит:

Действующее вещество: тербинафина гидрохлорид 140,7 мг, в пересчете на тербинафин 125,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 5,5 мг, кальция стеарат 1,8 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, кроскармеллоза натрия 5,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 30,0 мг.

1 таблетка 250 мг содержит:

Действующее вещество: тербинафина гидрохлорид 281,4 мг, в пересчете на тербинафин 250,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 11,0 мг; кальция стеарат 3,6 мг, кремния диоксид коллоидный 4,0 мг, кроскармеллоза натрия 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60,0 мг.

Описание

Таблетки круглые плоскоцилиндрические, с фаской и риской с одной стороны, белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства, применяемые в дерматологии; противогрибковые средства системного действия.

Код АТХ: D01BA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тербинафин представляет собой аллиламин, который обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в том числе дерматофитов, таких как *Trichophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*), *Microsporum* (*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 стероидов в клетке гриба. Это приводит 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.

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

Фармакокинетика

После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется (более 70%); абсолютная биодоступность тербинафина вследствие эффекта «первого прохождения» составляет примерно 50%. После однократного приема тербинафина внутрь в дозе 250 мг его максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его C_{max} увеличивается в среднем на 25% по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается в 2,3 раза. Исходя из увеличения AUC, можно рассчитывать эффективный период полувыведения (30 часов).

Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20%), коррекции дозы препарата Тербинафин Канон при одновременном приеме с пищей не требуется.

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

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. Многократное применение тербинафина, приводящее к повышению его концентрации в сыворотке крови, сопровождается трехфазным выведением с конечным периодом полувыведения около 16,5 суток. Не выявлено изменений равновесной концентрации тербинафина в плазме в зависимости от возраста.

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

Показания к применению

Препарат Тербинафин Канон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и детей в возрасте от 3 до 18 лет, с массой тела более 20 кг, по показаниям:

- Онихомикоз, вызванный дерматофитами;
- Микозы волосистой части головы;
- Грибковые инфекции кожи – лечение дерматомикозов туловища, голени, стоп, а также дрожжевых инфекций кожи, вызываемых грибами рода *Candida* (например, *C. albicans*) – в тех случаях, когда локализация, выраженность или распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тербинафину или к любому другому компоненту препарата;
- детский возраст до 3 лет, при массе тела менее 20 кг (нет данных о применении);
- хроническое или активное заболевание печени;
- нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), т.к. применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено.

С осторожностью

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

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

Если у Вас имеется одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных или хорошо контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин, принимающих тербинафин, не проводилось. В наблюдательных реестровых когортных исследованиях не отмечалось повышения риска врожденных пороков развития или спонтанных аборт у беременных, принимавших тербинафин перорально по сравнению с теми, кто не принимал. Национальное наблюдательное реестровое когортное исследование проводилось в Дании с января 1997 по декабрь 2016 года и включало 1 650 649 случаев беременности. В данном исследовании беременности были сопоставлены по шкале предрасположенности, согласно которой, в соотношении 1:10, их сравнивали на фоне терапии тербинафином перорально и без применения тербинафина, с целью оценки риска серьезных пороков развития (522 против 5220) и спонтанных аборт (891 против 8910). Отношение шансов для риска врожденных пороков развития составило 1,01 (95 % ДИ 0,63 -1,62) при пероральном приеме тербинафина по сравнению с отсутствием приема препарата. Отношение рисков для спонтанных аборт составило 1,06 (95% ДИ 0,86 -1,32) при аналогичном сравнении. Не выявлено повышение риска врожденных пороков развития или спонтанных аборт среди беременных, принимавших перорально тербинафин.

В случае необходимости тербинафин может быть назначен во время беременности.

В репродуктивных исследованиях на крысах и кроликах при пероральных дозировках в 12 и 23 раза превышающих максимально рекомендуемую дозу для человека (с учетом площади поверхности тела) соответственно, тербинафин не демонстрировал репродуктивную токсичность у животных.

Тербинафин проникает в грудное молоко. Нет данных о влиянии тербинафина на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или на выработку молока. Максимальное соотношение тербинафина в молоке по сравнению с плазмой крови составляет 7:1, и ожидается, что ребенок, находящийся на грудном вскармливании, максимально получит 16% от суточной дозы кормящей матери. Самая высокая концентрация тербинафина в грудном молоке наблюдалась в течение первых 6 часов после приема препарата и затем уменьшалась приблизительно на 70% в следующие 6-12 часов.

Преимущества грудного вскармливания для здоровья и развития ребенка должны сопоставляться с клинической ситуацией у матери и любыми потенциальными нежелательными реакциями тербинафина для ребенка.

Влияние на фертильность

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

Отсутствуют специальные рекомендации для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Желательно принимать препарат в одно и то же время. Длительность лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

Взрослые

250 мг 1 раз в сутки.

Инфекции кожных покровов

Рекомендуемая продолжительность лечения: дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков) - 2-6 недель; дерматомикоз туловища, голени - 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.

Применение у детей

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 в виду невозможности адекватного подбора дозы. 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. У детей старше 3-х лет препарат назначают 1 раз в сутки. Разовая доза составляет: для детей с массой тела от 20 до 40 кг - 125 мг; более 40 кг - 250 мг.

Применение у пациентов 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.

Побочное действие

Тербинафин в целом переносится хорошо. Побочные эффекты обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Ниже приведены нежелательные явления, которые наблюдались в ходе клинических исследований или в пострегистрационный период. Частота побочных эффектов оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но < 1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, но < 1/100), редко ($\geq 1/10000$, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто – анемия;

очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

очень редко – анафилактические реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение).

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). Имеются отдельные сообщения о случаях длительных нарушений вкусовых ощущений). В отдельных случаях на фоне приема препарата отмечалось истощение, нечасто – парестезии, гипестезии.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

нечасто – шум в ушах.

Желудочно-кишечные нарушения

очень часто – вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко – гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы), в том числе печеночная недостаточность, включая очень редкие случаи развития тяжелой печеночной недостаточности (некоторые со смертельным исходом или требующие трансплантации печени; в большинстве случаев, когда развивалась печеночная недостаточность, пациенты имели серьезные сопутствующие системные заболевания и причинно-следственная связь печеночной недостаточности с приемом препарата была сомнительной); гепатит, желтуха, холестаг, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

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 на коже или обострения псориаза, алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

очень часто – артралгия, миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто – чувство усталости;

нечасто – повышение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные данные

нечасто – снижение веса (вторично по отношению к нарушению вкусовых ощущений).

На основе спонтанных сообщений, получаемых в пострегистрационный период, и литературных данных выявлены следующие нежелательные явления, частота которых вследствие неочного количества пациентов не может быть установлена:

Нарушения со стороны иммунной системы

Анафилактические реакции, синдром, подобный сывороточной болезни.

Нарушения со стороны органа зрения

Затуманивание зрения, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (сыпь, отеки, лихорадка и увеличение лимфатических узлов).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Тугоухость, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сосудов

Васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, снижение обоняния.

Желудочно-кишечные нарушения

Панкреатит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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 тербинафина (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 одновременно 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 возникнуть 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 оказать клинически значимыми для тех препаратов, которые метаболизируются преимущественно этим ферментом: трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоритмические препараты (1A, 1B и 1C 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 декстрометорфана (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 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 теофилином.

При одновременном приеме тербинафина с пероральными контрацептивами возможно нарушение менструального цикла, хотя частота этих нарушений не превышает среднюю частоту таких нарушений у пациенток, принимающих только пероральные контрацептивы.

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.

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.

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.

Тербинафин следует использовать с осторожностью у пациентов с псориазом, так как были зарегистрированы очень редкие случаи обострения псориаза.

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.

Было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 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, противоритмические препараты 1C класса и ингибиторы моноаминоксидазы В типа) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. 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 пленки поливинилхлоридной прозрачной или белой и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 или 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/

Организация, принимающая претензии от потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация, 141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru.

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация.

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16;

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16;

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16;

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.