

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Финотерб®
Международное непатентованное название: тербинафин.
Лекарственная форма: таблетки.
Состав: каждая таблетка содержит: Тербинафина гидрохлорид USP экв. тербинафину 250 мг. Вспомогательные вещества q.s.
Фармакологическая группа: Противогрибковое средство.
Код АТС: D01BA02.
Фармакологические свойства:
Фармакодинамика:

Тербинафин представляет собой аллиламин, который обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей, в т.ч. дерматофитов. В низких концентрациях оказывает фунгицидное действие на дерматофиты *Trichophyton spp.* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum*, плесневые грибы (например, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis*), дрожжевые грибы, главным образом *Candida albicans*. 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 ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленоксидазы 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. При пероральном применении не эффективен при лечении разноцветного лишая, вызванного *Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*).
Фармакокинетика:
 Тербинафин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте при приеме внутрь (> 70%), он подвергается значительной пресистемной элиминации, его абсолютная биодоступность составляет около 50%. После перорального приема тербинафина в дозе 250 мг Стах достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл.
 Прием пищи незначительно влияет на биодоступность тербинафина (при приеме пищи, содержащей большое количество жиров, за счет снижения скорости всасывания лекарственного средства значения AUC повышаются не более чем на 20%).
Распределение.
 Тербинафин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%), его объем распределения около 2000 л. Он быстро проникает через дерму и накапливается в липофильном роговом слое кожи. Тербинафин выделяется с секретом сальных желез, за счет чего его высокие концентрации отмечаются в волосных фолликулах, волосах и на участках кожи с большим количеством сальных желез. Было обнаружено, что тербинафин накапливается в ногтевых пластинках в первые несколько недель после начала лечения.

Менее 0,2% от пероральной дозы тербинафина проникает в грудное молоко. Имеются лишь ограниченные данные касательно прохождения тербинафина через плацентарный барьер.
Биотрансформация.
 Тербинафин быстро метаболизируется с участием, по крайней мере, семи изоферментов системы цитохрома P450, среди которых основную роль играют CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19.
Элиминация.
 В процессе биотрансформации образуются метаболиты, не обладающие фунгицидной активностью, которые преимущественно выводятся с мочой (71%) и через желудочно-кишечный тракт (22%). В условиях стационарного равновесного состояния эффективный период полувыведения тербинафина составляет около 30 часов, также имеются сообщения, что лекарственное средство имеет трехфазный процесс элиминации с конечным периодом полувыведения около 16,5 дней.

Показания к применению препарата:
 Грибковые заболевания кожи и ногтей (онихомикозы), обусловленные *Trichophyton spp.* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporium spp.* (*Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*) и *Epidermophyton floccosum*;
 Микозы волосистой части головы (трихофития, микроспория);
 Тяжелые, распространенные дерматомикозы гладкой кожи туловища и конечностей, требующие системного лечения;
 Кандидозы кожи и слизистых оболочек.

Противопоказания:
 Повышенная чувствительность к составу препарата;
 Хронические или активные заболевания печени;
 Хроническая почечная недостаточность (КК менее 50 мл/мин);
 Детский возраст (до 3 лет) и с массой тела до 20 кг (для данной лекарственной формы);
 Период лактации;
 Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

С осторожностью при: почечной недостаточности (с КК более 50 мл/мин); алкоголизме; угнетении костномозгового кроветворения; опухлях; болезнях обмена веществ; окклюзионных заболеваниях сосудов конечностей; кожной красной волчанке или системной красной волчанке.
Беременность и период лактации:
 Поскольку исследования по безопасности применения тербинафина у беременных женщин не проводились, препарат не следует назначать при беременности. Тербинафин выделяется с грудным молоком, поэтому его назначение противопоказано в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы:
 Принимают внутрь, после еды.
Взрослым - 250 мг 1 раз в сутки.
Детям старше 3 лет при массе тела от 20 до 40 кг - 125 мг 1 раз в сутки; при массе тела более 40 кг - 250 мг 1 раз в сутки. Длительность курса лечения и режим дозирования устанавливаются в индивидуальном порядке и зависят от локализации процесса и тяжести заболевания.

Онихомикоз.
 Продолжительность терапии в среднем 6-12 недель. При поражении ногтей пальцев кистей и стоп (за исключением большого пальца стопы), или при молодом возрасте больного длительность лечения может быть менее 12 недель. При инфекции большого пальца стопы обычно достаточно 3-месячного курса лечения. Некоторым больным, у которых снижена скорость роста ногтей, может потребоваться более длительный срок лечения.
Грибковые инфекции кожи.
 Продолжительность лечения при межпальцевой, подошвенной или по типу "носок" локализации инфекции составляет 2-6 недель; при микозах других участков тела: голеней - 2-4 недели, туловища - 2-4 недели; при микозах, вызванных грибами рода *Candida* - 2-4 недели; при микозах волосистой части головы, вызванных грибами рода *Microsporium* - более 4 недель.
 Продолжительность лечения микозов волосистой части головы составляет около 4 недель, при заражении *Microsporium canis* - может быть более длительной.
 Пожилым больным препарат назначают в тех же дозах, что и взрослым.

Пациентам с печеночной или почечной недостаточностью - 125 мг 1 раз в сутки.
Побочные действия:
 Параметры частоты нежелательных реакций определяются следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).
Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - анемия; очень редко - нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.
Со стороны иммунной системы: очень редко - анафилактические реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка; частота неизвестна - анафилактические реакции, реакции по типу сывороточной болезни (сыпь, зуд, крапивница, отек, артралгия, лихорадка, лимфоаденопатия).
Со стороны обмена веществ и питания: очень часто - снижение аппетита; нечасто - снижение массы тела вследствие дисгевзии (в очень редких случаях дисгевзия приводит к потере аппетита и значительно снижению массы тела, которая опосредована уменьшением потребления пищи).
Нарушения психики: часто - депрессия; нечасто - тревога.
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - звон в ушах; частота неизвестна - снижение слуха.
Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение, дисгевзия, включая потерю вкуса (обычно нивелируется после прекращения приема тербинафина); нечасто - парестезия и гипестезия; очень редко - необратимая дисгевзия; частота неизвестна - гипосмия, anosmia, в том числе необратимая.
Со стороны органа зрения: часто - нарушения зрения; частота неизвестна - нарушение четкости зрения, снижение остроты зрения.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - вздутие живота, диспепсия, тошнота, боли в животе, диарея; частота неизвестна - панкреатит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - гепатит, желтуха, холестаз, повышение уровней печеночных ферментов, печеночная недостаточность (включая случаи с последующей трансплантацией печени или летальным исходом).
Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь, крапивница; нечасто - фотосенсибилизация; очень редко - псориапатическая сыпь или обострение симптомов псориаза, алопеция, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустилез,

токсическая сыпь, эксфолиативный дерматит, буллезный дерматит; частота неизвестна - лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - артралгия, миалгия; частота неизвестна - рабдомиолиз, повышение концентрации креатинфосфокиназы в плазме крови.
Со стороны сосудов: частота неизвестна - васкулит.
Общие расстройства: часто - усталость; нечасто - лихорадка; частота неизвестна - гриппоподобный синдром.
Передозировка:
Симптомы: имеются сообщения о нескольких случаях передозировки (принятая внутрь доза тербинафина составила до 5 г), при которых отмечались головная боль, тошнота, боль в эпигастриальной области и головокружение.
Лечение: рекомендуемое в случае передозировки лечение включает мероприятия по выведению препарата, в первую очередь путем назначения активированного угля и промывания желудка, и, при необходимости, использование симптоматической поддерживающей терапии.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами:
 Метаболизм тербинафина опосредован изоферментами системы цитохрома P450. При одновременном применении с лекарственными средствами, которые индуцируют эти ферменты, плазменный клиренс тербинафина может увеличиваться, а при совместном использовании с лекарственными средствами, которые ингибируют изоферменты системы цитохрома P450, плазменный клиренс тербинафина может снижаться. При необходимости применения лекарственных препаратов, влияющих на активность изоферментов системы цитохрома P450, совместно с тербинафином, режим его дозирования должен быть скорректирован соответствующим образом.
Ингибиторы ферментов
 Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33% и увеличивает значение площади под кривой концентрация-время (AUC) на 34%.
 Флуконазол, который ингибирует сразу два изофермента CYP2C9 и CYP3A4, повышал значения максимальной концентрации в плазме крови (Cmax) и AUC для тербинафина на 52% и 69% соответственно. При одновременном применении тербинафина с другими лекарственными средствами, которые также ингибируют CYP2C9 и/или CYP3A4 (например, противогрибковые средства из группы азолов, антибиотки из группы макролидов, амидодарон), могут быть получены схожие результаты.
Индукторы ферментов
Рифамицин повышает клиренс тербинафина на 100%, значения Cmax и AUC уменьшаются на 45% и 50% соответственно.
Лекарственные средства, которые преимущественно метаболизируются CYP2D6.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было обнаружено, что тербинафин ингибирует метаболические реакции с участием CYP2D6. Эти данные могут иметь важное клиническое значение при совместном использовании тербинафина с препаратами, метаболизм которых опосредован CYP2D6, особенно если они имеют узкое терапевтическое окно. К ним относятся, например, некоторые лекарственные средства из группы трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов моноаминоксидазы типа В, антиаритмических средств (включая классы 1А, 1В и 1С) и бета-блокаторов.
 Тербинафин уменьшает клиренс дезипрамина на 82%, при этом значение AUC увеличивается в 5 раз.

В ходе исследования у здоровых добровольцев, «быстрых» метаболитаторов декстрометорфана, было установлено, что тербинафин увеличивал в моче соотношение декстрометорфан/дексорфан в среднем в 16 - 97 раз. Таким образом, тербинафин может изменять статус метаболитаторов в отношении CYP2D6 с «быстрые» на «медленные».

Лекарственные средства, которые метаболизируются другими изоферментами системы цитохрома P450.
 Результаты исследований, проведенных *in vitro* и на здоровых добровольцах, показывают, что тербинафин не оказывает значительного влияния на клиренс лекарственных средств, которые метаболизируются с участием изоферментов системы цитохрома P450 (таких как, терфенадин, триазолам, толбутамид или этинилэстрадиол (входит, например, в состав пероральных контрацептивов), за исключением тех, метаболизм которых опосредован CYP2D6.

Лекарственные средства, которые не метаболизируются изоферментами системы цитохрома P450.
 Тербинафин снижает клиренс кофеина (после внутривенного введения) на 21%.
 Тербинафин увеличивает клиренс циклопорина на 15%, при этом значение AUC уменьшается на 13%.
 Тербинафин не оказывал влияния на фармакокинетику флуконазола, ко-тримоксазола (комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом), зидовудина, феназона, дигоксина или теуфиланта.

Имеются сообщения, об изменении протромбинового времени (увеличение или уменьшение) у пациентов, одновременно принимавших тербинафин и варфарин. Достоверной причинно-следственной связи между приемом тербинафина и наблюдаемыми изменениями не установлено.
Женщины детородного возраста.
 У некоторых пациенток, которые принимали тербинафин одновременно с пероральными контрацептивами, были отмечены случаи нарушения менструального цикла (например, нерегулярные менструации, отсутствие кровотока, межменструальные кровотечения и обильные менструации). Однако эти нарушения встречались не чаще, чем у женщин, которые принимали только пероральные контрацептивы.

Особые указания:
 Нерегулярное применение или досрочное окончание лечения повышает риск развития рецидива.
 На длительность терапии могут влиять и такие факторы, как наличие сопутствующих заболеваний, состояние ногтей при онихомикозах в начале курса лечения.
 Если через 2 недели лечения кожной инфекции не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.
 Системное применение при онихомикозе оправдано только в случае тотального поражения большинства ногтей, наличия выраженного подногтевого гиперкератоза, неэффективности предшествующей местной терапии.
 При лечении онихомикоза клинический ответ, подтвержденный лабораторно, обычно наблюдается через несколько месяцев после начала микологического излечения и прекращения курса лечения, что обусловлено скоростью отрастания здорового ногтя.
 Удаления ногтевых пластин при лечении онихомикоза кистей в течение 3 недель и онихомикоза стоп в течение 6 недель не требуется.

При наличии заболевания печени клиренс тербинафина может быть снижен. Во время лечения необходимо проводить контроль показателей активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови.
 В редких случаях через 3 месяца лечения возникает холестаз и гепатит. При появлении признаков нарушения функции печени (слабость, персистирующая тошнота, снижение аппетита, чрезмерная боль в животе, желтуха, потемнение мочи или обесцвеченный стул) препарат следует отменить.
 Назначение препарата Финотерб® больным псориазом требует осторожности, т.к. в очень редких случаях тербинафин может спровоцировать обострение псориаза.
 При лечении препаратом Финотерб® следует соблюдать общие правила гигиены для предотвращения возможности повторного инфицирования через бельё и обувь. В процессе лечения (через 2 недели) и в конце его необходимо производить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:
 Нет данных о влиянии тербинафина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.
Форма выпуска:
 7 таблеток в каждом блистере ПВХ. 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.
Условия хранения:
 Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:
 Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.
Условия отпуска:
 По рецепту врача.