**ЭКЗИФИН****Инструкция по применению препарата**

Кас 13.04.13.12.14
 Торговое название: Экзифин (Exifine).

Международное непатентованное название: Тербинафин (Terbinafine)

Лекарственная форма: таблетки, содержащие тербинафин (в виде тербинафина гидрохлорида) 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковый препарат для системного применения.

Код АТХ: D01BA02

Состав: 1 таблетка содержит: тербинафин (в виде тербинафина гидрохлорида) 250 мг, а также вспомогательные ингредиенты: микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмалгликолят, прежелатинизированный крахмал, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Описание: Белая или практически белая круглая двояковыпуклая таблетка без оболочки с гладкой поверхностью с обеих сторон.

Фармакологическая информация***Фармакодинамика***

Тербинафин представляет собой аллиламидное производное и обладает широким спектром противогрибкового действия. В терапевтических концентрациях оказывает фунгицидное действие на дерматофиты, дрожжеподобные грибы, некоторые диморфные грибы. В отношении дрожжевых грибов в зависимости от их вида активность может быть как фунгицидной так и фунгистатической. Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стероидов в клетке гриба за счет ингибирующего действия на фермент сквалэнэпоксидазу в клеточной мембране, что ведет к дефициту эргостерина, накоплению сквалена внутри клетки гриба и ее гибели.

При приеме внутрь тербинафин активен в отношении дерматофитов (таких как *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*. При местном применении также оказывает эффект в отношении *Pityrosporum orbiculare*.

Фармакокинетика

При приеме внутрь препарат хорошо всасывается (<70%), прием пищи на всасывание тербинафина не влияет. Максимальная концентрация в плазме после однократного приема в дозе 250 мг достигается через 2 часа.

Связывание с белками крови составляет около 99%. Тербинафин быстро проникает через дермальный слой кожи и накапливается в роговом слое. Также препарат проникает в секрет сальных желез, что ведет к созданию высоких концентраций в волосяных фолликулах. В ногтях тербинафин обнаруживается через неделю после приема стандартной дозы 250 мг, фунгицидная концентрация обеспечивается спустя 2-3 недели после начала приема, максимальная достигается спустя 18 недель.

При местном применении в виде 1% крема в системный кровоток проникает менее 5% действующего вещества, основная его часть накапливается в роговом слое кожи, максимальная концентрация (94,4 мкг/м²) достигается спустя 4 часа от применения.

Тербинафин выделяется с грудным молоком.

Тербинафин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Около 70% метаболитов выводится с мочой, около 20% с калом. Период полувыведения при

Экзифин таблетки

однократном приеме внутрь в дозе 250 мг составляет 11 – 17 часов, при длительном приеме увеличивается до 400 часов, что связано с медленным высвобождением препарата из кожи и жировой ткани.

Клиническая информация**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

- Онихомикоз (грибковая инфекция ногтей).
- Микозы волосистой части головы, вызванные дерматофитами, такими как *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.
- Экзифин таблетки следует принимать только в случае тяжелых инфекций, вызванных дерматофитами (лечение трихофитии гладкой кожи, промежности, дерматофитии стоп и дерматомикоза волосистой части головы) и дрожжевых инфекций кожи, вызванных грибами рода *Candida* (например *Candida albicans*), в тех случаях, когда локализация поражения, выраженность и распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.

Экзифин, таблетки для перорального применения, не эффективны в терапии вагинального кандидоза и разноцветного лишая.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозы препарата устанавливают индивидуально, с учетом показаний, тяжести заболевания.

Взрослые. 250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Дети: клинические данные по применению тербинафина у детей ограничены, поэтому назначение препарата возможно только детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг) по 250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в случае, если отсутствует возможность альтернативного лечения и ожидаемая польза превышает возможный риск.

Продолжительность лечения

- Дерматомикозы стоп (межпальцевые промежутки, подошва, свод стопы) - 2-6 нед.,
- Дерматомикозы крупных складок, кожи груди, живота — 2—4 нед;
- Микозы волосистой части головы - 4-6 нед.
- Онихомикоз ногтей рук – 6 нед,
- Онихомикоз ногтей ног – 12 недель

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

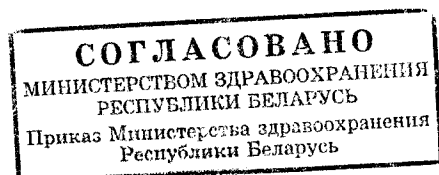
Экзифин в целом хорошо переносится больными. Побочные действия слабо или умеренно выражены и носят транзиторный характер. При оценке частоты возникновения побочных реакций использованы следующие градации: очень часто – более 10%, часто 1-10%, нечасто – 0.1-1%, редко – 0.01 – 0.1%, очень редко – менее 0.01%.

Кровь и лимфатическая система: очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Иммунная система: очень редко – анафилактические реакции (включая ангионевротический отек), кожные и системные проявления *lupus erythematosus*

Психические нарушения: очень редко – психосоматические нарушения (такие как депрессия и тревога).

Нервная система: часто – головная боль, нечасто – нарушения вкусоощущения (описаны случаи, приводившие к снижению употребления пищи и значительной потере массы тела), редко – парестезии, гипостезии, головокружение.



08.01.2015

Экзифин таблетки

Орган слуха и равновесия: очень редко – головокружение.

Органы пищеварения: очень часто – чувство переполнения желудка, потеря аппетита, диспепсия, тошнота, умеренные боли в животе, диарея.

Гепато-билиарная система: редко – гепатит, холестаз, желтуха и другие тяжелые нарушения функций печени (см. «Особые указания»).

Кожа и подкожные ткани: очень часто – сыпь, крапивница, очень редко – тяжелые кожные реакции (синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустуллез), фотосенсибилизация, псориаформные симптомы или обострение псориаза.

Опорно-двигательный аппарат и соединительная ткань: очень часто – артралгии, миалгии.

Общее состояние: редко – недомогание.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к тербинафину или другим компонентам препарата
- Беременность и лактация
- Хроническая или острая патология печени, тяжелая печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность (информация о безопасности препарата у данной группы пациентов недостаточна)

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Поскольку клинический опыт применения Экзифина у беременных женщин отсутствует, препарат не следует применять во время беременности, если потенциальные выгоды его использования не превышают возможный риск для плода, хотя в эксперименте не было выявлено влияния Экзифина на функцию размножения у животных.

При необходимости назначения Экзифина внутрь кормящим матерям следует прекратить грудное вскармливание.

При лечении Экзифином следует соблюдать общие правила гигиены для предотвращения возможности повторного инфицирования (через белье, носки, обувь).

Нет необходимости изменять дозу препарата при лечении пожилых пациентов, так как не было обнаружено никаких клинически значимых отличий в фармакоконетике препарата у этой группы пациентов.

Не рекомендуется использовать тербинафин внутрь при лечении пациентов с выраженной патологией почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) и печени. Описаны единичные случаи тяжелых нарушений функции печени, возникших на фоне приема тербинафина внутрь и приведших к смерти либо потребовавших пересадки печени. Большинство этих случаев возникали на фоне уже имевшейся тяжелой патологии печени. В связи с этим перед началом лечения таблетками тербинафина рекомендуется проведение исследования функций печени (в том числе исследование уровня трансаминаз в плазме крови). При возникновении симптомов нарушения функций печени на фоне приема тербинафина использование препарата следует немедленно прекратить.

В исследованиях описаны случаи транзиторной лимфопении на фоне приема тербинафина внутрь. В связи с этим рекомендован контроль показателей формулы крови у пациентов с имеющимся либо предполагаемым иммунодефицитом и принимающих тербинафин внутрь более 6 недель.

Имеются сообщения о случаях выраженной нейтропении, возникавшей на фоне приема тербинафина внутрь. В связи с этим рекомендован контроль формулы крови при возникновении на фоне приема тербинафина вторичной инфекции. В случае, если число нейтрофилов менее 1000 /мм, прием тербинафина следует прекратить.

Дополнительная информация для особых групп пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

08.01.2015

Экзифин таблетки

Таблетки Экзифина не рекомендуются пациентам с хроническими или активными заболеваниями печени.

Пациентам с нарушениями функции почек

Применение таблеток Экзифина не достаточно изучено у пациентов с нарушениями функции почек, поэтому препарат не рекомендуется данной группе пациентов.

Пожилые пациенты

Нет оснований предполагать, что для лиц пожилого возраста требуется изменять дозирование препарата или что у них отмечаются побочные реакции, отличающиеся от таковых у пациентов более молодого возраста.

В случае применения препарата в этой возрастной группе следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Меры предосторожности*Функция печени.*

Экзифин не рекомендуется пациентам с хроническим или активным поражением печени. Перед назначением Экзифина необходимо провести функциональные пробы печени, т.к. гепатотоксичность может встречаться у пациентов с существующим заболеванием печени и без него. Поэтому рекомендуется периодический контроль (после 4-6 недель лечения) функциональных проб печени. Прием Экзифина следует немедленно прекратить при повышении печеночных проб.

В очень редких случаях, у пациентов, получавших тербинафин, таблетки, наблюдалась тяжелая печеночная недостаточность (в некоторых случаях с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). В большинстве случаев печеночной недостаточности пациенты уже имели серьезные нарушения функции печени, и не было определенной причинно-следственной связи с применением таблеток тербинафина. Пациенты, принимающие таблетки Экзифин, должны быть предупреждены, что нужно немедленно сообщать врачу о любых признаках необъяснимой упорной тошноты, снижения аппетита, усталости, рвоты, боли в правой верхней части живота, желтухи, темной мочи или светлого стула. Пациенты с этими симптомами должны прекратить прием Экзифина, и у них необходимо немедленно исследовать функцию печени.

Дерматологические реакции.

В очень редких случаях у пациентов, принимавших таблетки тербинафина наблюдались серьезные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами). В случае возникновения прогрессирующих высыпаний на коже лечение Экзифином должно быть прекращено.

Необходима осторожность при применении тербинафина у пациентов с псориазом или красной волчанкой, поскольку имелись постмаркетинговые сообщения о возникновении и обострении псориаза, кожной и системной красной волчанки.

Гематологические реакции.

У пациентов, принимавших таблетки тербинафина, были зарегистрированы очень редкие случаи патологического изменения крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения). В случае любого патологического изменения крови у пациентов, принимавших Экзифин, следует рекомендовать возможное изменение медикаментозного лечения, включая прекращение приема Экзифина.

Функция почек.

У пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или уровень креатинина сыворотки крови превышает 300 мкмоль/л) применение тербинафина недостаточно изучено, поэтому таким пациентам не рекомендуется применять Экзифин.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* обнаружено, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый ферментом CYP2D6. Это имеет клиническое значение для препаратов,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

08.01.2015

Экзифин таблетки

которые преимущественно метаболизируются CYP2D6, особенно если они имеют узкое терапевтическое окно, например, некоторые препараты из следующих классов: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы MAO типа B, антиаритмические средства (в том числе класс 1A, 1B и 1C), а также блокаторы бета - рецепторов.

Влияние на способность к вождению транспорта и управлению механизмами.

Данные о влиянии Экзифина на способность водить автомобиль и работать с механизмами отсутствуют. Пациентам, которые испытывают головокружение рекомендовано воздерживаться от вождения автомобиля и работы с движущимися механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При приеме внутрь тербинафина в дозе 5 г (20 таблеток) серьезные клинические симптомы передозировки отсутствовали. Могут наблюдаться тошнота, рвота, боли в животе, головокружение, головная боль, кожные высыпания. Лечение: мероприятия, направленные на выведение препарата (активированный уголь, промывание желудка), симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*Влияние других лекарственных средств на тербинафин*

Клиренс тербинафина в плазме может быть повышен препаратами, индуцирующими метаболизм, и может быть снижен препаратами, ингибирующими цитохром P450. В случае необходимости сопутствующего лечения такими препаратами, дозирование Экзифина нужно корректировать.

Лекарственные средства, которые могут усилить действие тербинафина или увеличить его концентрации в плазме

Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33%.

Флуконазол повышает C_{max} и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно из-за ингибирования ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Подобное увеличение экспозиции может произойти, если другие препараты, которые ингибируют одновременно CYP2C9 и CYP3A4, такие как кетоконазол и амиодарон, назначаются одновременно с тербинафином.

Лекарственные средства, которые могут снизить действие тербинафина или уменьшить его концентрации в плазме

Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100%.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

Результаты исследований, проведенных *in vitro* и на здоровых добровольцах, показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом для подавления или усиления клиренса препаратов, метаболизирующихся с участием цитохрома P450 (например: терфенадина, триазолама, толбутамида или пероральных контрацептивов), за исключением тех препаратов, которые метаболизируются с участием CYP2D6. Тербинафин не влияет на клиренс антипирина или дигоксина.

Тербинафин не оказывает влияния на фармакокинетику флуконазола. Не было отмечено также клинически значимых взаимодействий между тербинафином и ко-тримоксазолом (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином.

У пациенток, одновременно принимавших тербинафин, таблетки, и пероральные контрацептивы, в некоторых случаях отмечалась нерегулярность менструального цикла, хотя частота этих нарушений оставалась в пределах величины, наблюдавшейся при изолированном применении оральных контрацептивов.

Тербинафин может усилить действие или увеличить концентрации в плазме следующих лекарственных средств:



08.01.2015

Экзифин таблетки

кофеин - тербинафин уменьшает клиренс кофеина, который вводился внутривенно, на 19%.

Препараты, преимущественно метаболизируемые CYP2D6

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было обнаружено, что тербинафин подавляет CYP2D6-опосредованный метаболизм. Эти данные могут быть клинически важными для препаратов, метаболизируемых этим ферментом, таких как трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты (включая класс 1A, 1B и 1C) и ингибиторы MAO типа B, особенно если такой препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин уменьшает клиренс дезипрамина на 82%.

В исследованиях у здоровых людей - быстрых метаболизаторов декстрометорфана (противокашлевое лекарство и маркерный субстрат CYP2D6), тербинафин увеличивает метаболический коэффициент декстрометорфана/декстрорфана в моче в среднем в 16 - 97 раз. Таким образом, тербинафин может превращать быстрых метаболизаторов CYP2D6 в медленных.

Форма выпуска

16 таблеток в блистере в картонной коробке с инструкцией по применению или 4 блистера по 4 таблетки вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить при температуре до 25°C в защищенном от света и влаги месте.

Срок хранения: 3 года.

Препарат не должен применяться по истечении срока годности, указанного на упаковке. Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту врача

Изготовлено:

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд

8-2-337, Роад № 3, Баньяра Хиллс, Хайдерабад-500034, Андхра Прадеш, Индия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь