

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕКЗИФІН®
(EXIFINE)

Склад:

діюча речовина: тербінафіну гідрохлорид;

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду еквівалентно 250 мг тербінафіну;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: від майже білого до білого кольору круглі двоопуклі таблетки з гладкою поверхнею з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові препарати для застосування у дерматології. Протигрибкові препарати для системного застосування. Тербінафін. Код АТХ D01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тербінафін є аліламіном, який має широкий спектр протигрибкової дії щодо інфекцій шкіри, волосся і нігтів, спричинених такими дерматофітами як *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (наприклад *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* і дріжджові гриби роду *Candida* (наприклад *Candida albicans*) та *Pityrosporum*. У низьких концентраціях тербінафін проявляє фунгіцидну дію відносно дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів. Активність відносно дріжджових грибів залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.

Тербінафін специфічно сприяє ранньому етапу 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 скваленоксидази у клітинній мембрані гриба. Цей фермент не належить до системи цитохрому Р450.

При застосуванні внутрішньо препарат накопичується у шкірі у концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію препарату.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому тербінафін добре всмоктується (> 70 %); абсолютна біодоступність тербінафіну, що входить до складу препарату Екзифін® у таблетках, у результаті пресистемного метаболізму становить близько 50 %. Разова пероральна доза 250 мг тербінафіну показала середнє значення пікових концентрацій у плазмі крові – 1,30 мкг/мл через 1,5 години після прийому препарату. Концентрації препарату в плазмі крові знижуються трифазним чином з термінальним періодом напіввиведення 16,5 дня. У рівноважному стані (через 28 днів, коли досягається приблизно 70 % рівнів рівноважного стану) порівняно з одноразовою дозою максимальна концентрація тербінафіну була в середньому на 25 % вища, а плазмова АUC збільшувалася у 2,3 рази. На основі збільшення плазмової АUC може бути

розрахований ефективний період напіввиведення (~30 годин). Прийом їжі помірно впливає на біодоступність тербінафіну (збільшення AUC на менш ніж 20 %), але не настільки, щоб потребувати корекції дози.

Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові. Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі.

Тербінафін також виділяється зі шкірним салом і, таким чином, досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагачений шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії. Тербінафін метаболізується швидко і екстенсивно з участю принаймні семи ізоферментів CYP з істотним внеском з боку CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 і CYP2C19. Внаслідок біотрансформації тербінафіну утворюються метаболіти, які не мають протигрибкової активності і виводяться переважно з сечею. Період напіввиведення препарату становить

17 годин. Доказів щодо накопичення препарату в організмі немає.

Змін у фармакокінетиці препарату залежно від віку пацієнта не спостерігається, але швидкість виведення препарату з організму може бути знижена у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки, що призводить до підвищення рівнів тербінафіну в крові.

Дослідження фармакокінетики разових доз препарату з участю пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну може бути зменшений 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.

Гострі або хронічні захворювання печінки.

Гіперчутливість до тербінафіну або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику тербінафіну

У метаболізмі тербінафіну беруть участь ізоферменти цитохрому P450 (CYP450). Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індукують ці ферменти і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими лікарськими засобами дозування препарату Екзифін® потрібно коригувати відповідним чином.

Лікарські засоби, що можуть збільшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 % та підвищував AUC на 34 %. Флуконазол збільшував показники C_{max} і AUC 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 азольні фунгіциди, макролідні антибіотики або аміодарон.

Лікарські засоби, що можуть зменшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Рифампіцин (індуктор CYP3A4) збільшував кліренс тербінафіну на 100 %. Показники AUC і C_{max} знижувалися на 50 % і 45 % відповідно.

Вплив тербінафіну на фармакокінетику інших лікарських засобів

Субстрати CYP2D6: у ході досліджень *in vitro* та *in vivo* було виявлено, що 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), бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) та інгібітори моноамінооксидази (MAO-Is) типу B, у разі коли препарат, що застосовується, має вузький діапазон терапевтичної концентрації (див. розділ «Особливості застосування»).

Тербінафін зменшував кліренс дезипраміну на 82 % , а AUC збільшував у 5 разів.

У ході досліджень з участю здорових добровольців, у яких процеси метаболізму декстрометорфану (протикашльового препарату і маркерного субстрату CYP2D6) проходили швидко, тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/декстрорфану в сечі у середньому в 16-97 разів. Таким чином, застосування тербінафіну може призводити до зміни статусу швидких метаболізаторів CYP2D6 («екстенсивних метаболізаторів»), на статус повільних метаболізаторів (а саме - «слабких метаболізаторів»).

Субстрати інших ферментів CYP450. Результати досліджень, проведених *in vitro* з участю здорових добровольців, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу більшості препаратів, які метаболізуються з участю інших ізоформ системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, тріазоламу, толбутаміну або пероральних контрацептивів).

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може зменшити тербінафін

Тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 % (зменшення AUC на 13 %).

Можливість взаємодії між тербінафіном та антикоагулянтами, що зазвичай призначають, не вивчали. Під час дослідження з варфарином, жодних взаємодій не спостерігалось.

Під час клінічних досліджень відповідного впливу на фармакокінетику котримоксазолу (триметоприму та сульфаметоксазолу), дигоксину, флуконазолу, феназону, теофіліну або зидовудину не виявлено.

Особливості застосування.

Екзифін® для перорального застосування слід застосовувати лише тоді, коли місцеве застосування препарату неможливе.

Функція печінки

Екзифін® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам з хронічним або активним захворюванням печінки. Перед призначенням препарату Екзифін® у таблетках необхідно оцінити всі вже існуючі захворювання печінки. Як мінімум слід визначити рівні АЛТ та АСТ для того, щоб отримати початкові значення для порівняння їх зі значеннями, які будуть отримані під час лікування. У пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки кліренс тербінафіну може знижуватися приблизно на 50 %.

Гепатотоксичність може виникати у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4-6 тижнів лікування). Застосування препарату Екзифін® в таблетках слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали Екзифін® в 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 (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнтів, які приймають Екзифін®, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як свербіж, постійна нудота нез'ясованої етіології, зменшення апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, біль у верхній правій частині живота або темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнтам з такими симптомами необхідно припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.

Реакції гіперчутливості/серйозні шкірні реакції

Дуже рідко повідомляли про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання з еозинофілією та системними симптомами [DRESS-синдром]) у пацієнтів, які отримували тербінафін. Як і шкірні реакції та еозинофілія, DRESS-синдром може охоплювати один або більше органів, спричиняючи гепатит, інтерстиціальний нефрит, інтерстиціальний пневмоніт, міокардит, перикардит. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі або інших можливих симптомів гіперчутливості лікування препаратом Екзифін® у таблетках потрібно припинити.

Червоний вовчак/псоріаз

Слід застосовувати з обережністю пацієнтам із псоріазом чи шкірним або системним червоним вовчаком, оскільки у постмаркетинговий період надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення цих захворювань.

Гематологічні ефекти

Дуже рідко повідомляли про патологічні зміни з боку крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які отримували тербінафін у формі таблеток. 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 Екзифін® у таблетках.

Ниркова функція

Застосування препарату Екзифін® 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.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін є інгібітором печінкового ферменту CYP2D6. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, якщо вони одночасно застосовують препарати, які метаболізуються переважно з участю ферменту CYP2D6 (наприклад трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C), антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу B), особливо якщо ці препарати мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах показали, що ризик для плода відсутній, однак контрольованих клінічних досліджень у вагітних жінок не проводили.

Клінічний досвід застосування тербінафіну вагітним жінкам дуже обмежений, тому Екзифін® не слід застосовувати 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, і тому жінкам, які годують груддю, не слід лікуватися препаратом Екзифін®.

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

Відповідних досліджень не проводили. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення та порушення зору як небажаний ефект на застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Таблетки потрібно ковтати, запиваючи водою, бажано в один і той же час доби. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

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

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання. Слід стежити за тим, щоб лікування було проведене протягом належного періоду часу. Неналежна тривалість лікування та/або нерегулярне застосування препарату може призвести до рецидиву інфекції. Слід дотримуватися правил особистої гігієни для попередження реінфікування (з нижньої білизни, шкарпеток, взуття тощо).

Рекомендована тривалість лікування:

- дерматофітія стоп (міжпальцева, підошова/типу «мокасини») – 2-6 тижнів;
- трихофітія гладкої шкіри – 4 тижні;
- трихофітія промежини – від 2 до 4 тижнів;
- шкірний кандидоз - від 2 до 4 тижнів;
- трихофітія волосистої частини голови – 4 тижні;
- оніхомікоз, спричинений дерматофітами – 6–12 тижнів. Більш тривале лікування може бути потрібне пацієнтам із повільним ростом нігтів.

Інфекції нігтів: у більшості випадків достатньо 6 тижнів лікування.

Інфекції великого пальця ноги: у більшості випадків достатньо 12 тижнів лікування.

У разі грибкових інфекцій нігтів клінічний ефект настає зазвичай через кілька місяців після мікологічного лікування. Це пов'язано з відростанням здорового нігтя.

Особливі популяції.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Екзифін® у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Застосування препарату Екзифін® у таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується для цієї групи 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.

Процедура у разі пропуску прийому дози

Якщо пацієнт забув прийняти чергову дозу, наступну дозу слід прийняти якомога швидше, як тільки він про це згадає. Однак, враховуючи фармакокінетичні властивості тербінафіну, пропущену дозу не слід приймати, якщо інтервал між прийомом пропущеної дози і прийомом наступної дози становить менше 4 годин.

Діти.

Дані щодо застосування препарату дітям обмежені, тому його застосування не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Відомо про кілька випадків передозування тербінафіном (прийом внутрішньо до 5 г препарату). При цьому відзначалися 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.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію:

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

<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Дуже рідко	Нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія.
Нечасто	Анемія.
<i>З боку імунної системи</i>	
Дуже рідко	Анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), прогресування та загострення шкірного і системного червоного вовчака.
Частота невідома	Анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби (в т. ч. висипання, свербіж, кропив'янка, набряк, артралгія, гарячка та набряк лімфовузлів).
<i>Розлади метаболізму та харчування</i>	
Дуже часто	Втрата апетиту.
Нечасто	Втрата маси тіла (внаслідок дисгевзії). Повідомляли про тяжкі окремі випадки зменшення вживання їжі, що призводило до значної втрати маси тіла.
<i>Психічні розлади</i>	
Частота невідома	Тривожність та депресивні симптоми.
Нечасто	Неспокій.
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Головний біль
Часто	Запаморочення, порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, що зазвичай відновлюється через декілька тижнів після припинення прийому препарату.
Нечасто	Парестезія, гіпестезія.
Дуже рідко	Стійка дисгевзія.

Частота невідома	Аносмія, включаючи постійну аносмію, гіпосмія.
<i>З боку органів зору</i>	
Часто	Порушення зору.
Частота невідома	Нечіткість зору, зниження гостроти зору.
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>	
Нечасто	Шум у вухах.
Частота невідома	Туговухість.
<i>З боку судин</i>	
Частота невідома	Васкуліт.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	Шлунково-кишкові симптоми (відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, помірний біль у ділянці живота, діарея).
Частота невідома	Панкреатит.
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	
Рідко	Печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестаз і гепатит. Рідко надходили повідомлення про серйозну печінкову недостатність (деякі випадки з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки див. розділ «Особливості застосування»).
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	Нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка).
Нечасто	Фоточутливість.
Дуже рідко	Алопеція, псоріазоподібні висипи або загострення псоріазу, токсикодермія,

	ексфоліативний та бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), гострий генералізований екзантематозний пустульоз).
Частота невідома	Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами.
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Дуже часто	Артралгія, міалгія.
Частота невідома	Рабдоміоліз, підвищення рівня креатинфосфокінази.
<i>Загальні розлади</i>	
Часто	Виснаженість.
Нечасто	Гарячка.
Частота невідома	Грипоподібні захворювання, пірексія.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 4 таблетки у блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Виробнича дільниця - VI с. Кхол, Налагар роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія.