

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Термикон, 250 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тербинафин

Каждая таблетка содержит 250 мг тербинафина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с фаской и риской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Термикон показан к применению у взрослых и детей от 3 до 18 лет по показаниям: Микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами:

- Онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами.
- Микозы волосистой части головы.
- Грибковые инфекции 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Длительность курса лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

Взрослым:

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, 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.

Микоз волосистой части головы наблюдается 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 больным, 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 лиц 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

Дети старше 3 лет и с массой тела более 40 кг

Режим дозирования соответствует режиму 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 младше 3 лет и с массой тела менее 20 кг

Препарат Термикон не следует назначать детям в возрасте от 0 до 3 лет и с массой тела до 20 кг для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Способ применения

Препарат применяется внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивается водой. Желательно применять препарат в одно и то же время.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тербинафину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; детский возраст до 3 лет и с массой тела до 20 кг (для данной лекарственной формы).

Хроническое или активное заболевание печени.

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Не рекомендуется применять тербинафин у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), поскольку применение препарата у данной категории больных недостаточно изучено.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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.

Особые указания

Нерегулярное применение тербинафина или преждевременное прекращение лечения могут приводить к рецидиву заболевания.

На длительность терапии могут влиять и такие факторы, как наличие сопутствующих заболеваний, состояние ногтей в начале курса лечения.

Если через 2 недели лечения не отмечается улучшение 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 обычно наблюдается через несколько месяцев после микологического излечения и прекращения курса лечения, что обусловлено скоростью отрастания здорового ногтя. Удаления ногтевых пластинок при лечении онихомикоза кистей в течение 3 недель и онихомикоза стоп в течение 6 недель не требуется. 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 тербинафином должно быть немедленно прекращено в случае повышения активности «печеночных проб». Пациенты, которым назначают тербинафин, 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 приема тербинафина.

Назначение тербинафина больным псориазом требует повышенной осмотрительности, т.к. в очень редких случаях тербинафин может спровоцировать вспышку псориаза.

При применении тербинафина в таблетках отмечались крайне редкие случаи 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 тербинафином.

Было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый изоферментом 2D6 (CYP2D6). Поэтому необходимо осуществлять постоянное наблюдение за больными, 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 IC класса и ингибиторы моноаминоксидазы В типа) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

При лечении тербинафином следует соблюдать общие правила гигиены для предотвращения возможности повторного инфицирования через белье и обувь. В процессе лечения (через 2 нед.) и в конце необходимо производить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 препарата Термикон 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 изоферментов 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

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что 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 (IA, IB, IC 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/декстрорфана 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 %.

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие или оказывающие незначительное влияние

Результаты исследований, проведенных *in vitro* и у здоровых добровольцев, показывают, что 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.

Имеются сообщения о нескольких случаях нарушения менструального цикла у пациенток, принимавших препарат тербинафина совместно с пероральными контрацептивами, 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 циклоsporина на 15 %.

Взаимодействие с продуктами питания и напитками

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 очень ограничен, не следует назначать препарат во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от проведения терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Тербинафин выделяется с грудным молоком, поэтому женщины, получающие препарат Термикон 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние тербинафина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом, пациентам не следует управлять автотранспортом и/или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Тербинафин в целом переносится хорошо. Побочные эффекты обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

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).

Нарушения психики: часто – депрессия; нечасто – тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, часто – головокружение, нарушение вкусовых ощущений, вплоть до их потери (обычно восстановление происходит в пределах нескольких недель после прекращения лечения). В отдельных случаях на фоне приема тербинафина отмечалось истощение. Имеются отдельные сообщения о случаях длительных нарушений вкусовых ощущений; нечасто – парестезии, гипестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холестатической природы), в т.ч. 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 тербинафина была сомнительной), гепатит, желтуха, холестаза, повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея.

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 скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия.

Общие расстройства: 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 неточного 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 лабиринтные нарушения: тугоухость, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сосудов: васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы: потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, снижение обоняния.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Общие расстройства: гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698-45-38; +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Мероприятия по выведению препарата, в первую очередь промывание желудка и назначение активированного угля; при необходимости проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

противогрибковые средства, применяемые в дерматологии; противогрибковые средства системного действия.

Код АТХ: D01BA02

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

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. 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 стеринов 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.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь тербинафин хорошо абсорбируется ($> 70 \%$); 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 $C_{\max}$ в среднем увеличилась на 25% по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивалась в 2,3 раза. Исходя из увеличения AUC, можно рассчитать эффективный период полувыведения (30 часов).

Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20%), коррекции дозы препарата Термикон 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 обеспечивает высокую концентрацию вещества в волосяных фолликулах, волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластины в первые несколько недель после начала терапии.

Биотрансформация

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.

Элиминация

Многократное применение тербинафина, приводящее к повышению его концентрации в сыворотке крови, сопровождается трехфазным выведением с конечным периодом полувыведения около 16,5 суток.

Особые группы

Возраст

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

Почечная недостаточность

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 тероинафина на 50 %.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

кроскармеллоза натрия
целлюлоза микрокристаллическая 101
лактозы моногидрат
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
магния стеарат
кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

7 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество "Отисифарм" (АО "Отисифарм")

123112, г. Москва, ул. Тестовская, д.10, эт. 12, пом. II, ком. 29

тел.: +7 (800) 775-98-19

факс: +7 (495) 221-18-02

адрес электронной почты: info@otcpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество "Отисифарм" (АО "Отисифарм")

123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. II, ком. 29

тел.: +7 (800) 775-98-19

факс: +7 (495) 221-18-02

адрес электронной почты: info@otcpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Термикон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>