

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

Тербинафин-МФФ, 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 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, со слабым специфическим запахом, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской.

Линия разлома (риска) предназначена для деления таблетки на равные дозы.

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

Препарат Тербинафин-МФФ показан к применению у взрослых и детей старше 3-х лет, с массой тела более 20 кг, по показаниям:

Микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами:

- онихомикоз, вызванный *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*****Взрослые***

1 таблетка (250 мг) 1 раз в сутки.

Длительность лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

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.

Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Онихомикоз

Продолжительность лечения составляет у большинства пациентов от 6 до 12 недель.

При онихомикозе кистей – 6 недель.

При онихомикозе стоп – 12 недель.

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет оснований полагать, 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 следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Дети

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 ввиду 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 эффект от терапии превышает потенциальный риск побочного действия. Длительность лечения и дозы зависят от массы тела ребенка.

У детей старше 3 лет (и массой тела более 20 кг) препарат назначают 1 раз в сутки.

Разовая доза составляет:

- для детей с массой тела от 20 до 40 кг – 125 мг (1/2 таблетки 250 мг);

- для детей с массой тела более 40 кг – 250 мг.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тербинафину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- дети младше 3 лет, с массой тела до 20 кг (нет данных о применении);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- тяжелое, хроническое или активное заболевание печени;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в плазме крови более 300 мкмоль/л), поскольку применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

- угнетение костномозгового кроветворения;
- кожная красная волчанка или системная красная волчанка;
- псориаз.

Вспомогательные вещества

Препарат Тербинафин-МФФ содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Особые указания

Нерегулярное применение или досрочное окончание лечения повышают риск развития рецидива.

Если через 2 недели лечения не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату. 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 функций печени (через 4–6 недель после начала лечения). Лечение должно быть немедленно 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.

Кожные реакции

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. При применении тербинафина 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.

Изофермент 2D6 (CYP2D6)

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 (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.

Псориаз

При наличии у пациента в анамнезе псориаза следует с осторожностью применять препарат, поскольку имеются данные о случаях обострения болезни.

Онихомикоз

Системное применение при онихомикозе оправдано только в случае тотального поражения большинства ногтей, наличия выраженного подногтевого гиперкератоза, неэффективности предшествующей местной терапии.

Удаление ногтевых пластинок при лечении онихомикоза кистей в течение 3 недель и онихомикоза стоп в течение 6 недель не требуется.

В процессе лечения (через 2 недели) 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 тербинафина может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего.

Циметидин

Может усиливать действие тербинафина или увеличивать его концентрацию в плазме крови. 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 крови. Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100 %.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

Изофермент 2D6 (CYP2D6)

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 (метопролол, пропранолол), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты (IA, IB, IC класса), антипсихотические препараты (хлорпромазин, галоперидол) и ингибиторы моноаминоксидазы В типа, – в том случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Дезипрамин

Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82%.

Декстрометорфан

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.

Кофеин

Тербинафин снижает клиренс кофеина при внутривенном введении на 19%.

Варфарин

При одновременном применении тербинафин снижает протромбиновое время (причинно-следственная связь не установлена).

Циклоспорин

Тербинафин повышает клиренс циклоспорина на 15%.

Этанол, препараты, обладающие гепатотоксическим действием

Возникает риск развития лекарственного поражения печени.

Лекарственные взаимодействия, не оказывающие или оказывающие незначительное влияние

Препараты, метаболизирующиеся при участии цитохрома P450

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.

Феназон или дигоксин

Тербинафин не влияет на клиренс феназона или дигоксина.

Флуконазол

Тербинафин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику флуконазола.

Ко-тримоксазол, зидовудин или теофиллин

Не было выявлено клинически значимых взаимодействий между тербинафином и компонентами ко-тримоксазола (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином.

Пероральные контрацептивы

Возможно нарушение менструального цикла у пациенток.

Циклоспорин

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные экспериментальных исследований не дают оснований предполагать наличие нежелательных явлений в отношении фертильности и токсического действия на плод. Поскольку клинический опыт применения тербинафина у беременных женщин очень ограничен, не следует применять 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 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 к управлению транспортными средствами и механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом пациентам не следует управлять транспортными средствами и/или заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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

Классификация частоты возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия; очень редко – нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактикоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение); частота неизвестна - синдром подобный сывороточной болезни.

Психические нарушения: 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); нечасто – парестезии, гипестезии; частота неизвестна – потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, снижение обоняния.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения; частота неизвестна – затуманивание зрения, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – шум в ушах, частота неизвестна – тугоухость, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея; частота неизвестна – панкреатит.

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); гепатит, желтуха, холестаз, повышение активности «печеночных» ферментов. В большинстве случаев, когда развивалась печеночная недостаточность, пациенты имели серьезные сопутствующие системные заболевания и причинно-следственная связь печеночной недостаточности с приемом тербинафина была сомнительной.

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, алоpecia; частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (сыпь, отеки, лихорадка, и увеличение лимфатических узлов).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия; частота неизвестна – рабдомиолиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – чувство усталости; нечасто – повышение температуры тела; частота неизвестна – гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение массы тела (вторично по отношению к нарушению вкусовых ощущений); частота неизвестна – повышение активности креатинфосфокиназы.

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, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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 препарата (промывание желудка, прием активированного угля); при необходимости - симптоматическая и поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: D01BA02

Механизм действия и 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* (*T.*) (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (*M.*) (например, *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* (*C.*) (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 ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена и гибели клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450. Тербинафин не оказывает влияние на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов.

При приеме препарата 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 – около 50% (эффект «первого прохождения»). После однократного приема тербинафина внутрь в дозе 250 мг максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) – 1,3 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$) – 1,5 ч. При постоянном приеме тербинафина его $C_{\max}$ в среднем увеличилась на 25% по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) – увеличилась в 2,3 раза. Исходя из увеличения AUC, эффективный период полувыведения составляет 30 часов. Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20%), но коррекции дозы препарата 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, в волосах и в коже, богатой сальными железами. Известно также, что тербинафин проникает в ногтевые пластинки 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. Выводится почками в виде метаболитов (около 70%), остальная часть через кишечник. Не кумулирует. Выделяется с грудным молоком.

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 тербинафина на 50%

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Кальция стеарат

Крахмал картофельный

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-200)

Лактозы моногидрат

Кросповидон (полипласдон XL-10)

Кросповидон (полипласдон XL)

Повидон К 90 (пласдон К-90)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну или две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку 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

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»

Адрес: 125239, г. Москва, Фармацевтический проезд, д. 1.

Телефон: +7 (495) 956-05-71

Адрес электронной почты: fab@mosfarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»

Адрес: 125239, г. Москва, Фармацевтический проезд, д. 1.

Телефон: +7 (495) 956-05-71

Адрес электронной почты: fab@mosfarma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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