

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

Экзитер, 250 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тербинафин.

Каждая таблетка содержит тербинафина гидрохлорид, эквивалентный 250 мг тербинафина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

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

Экзитер показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет при микозах, вызванных 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, *C. albicans*) – в тех случаях, когда локализация, выраженность или распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*

Длительность лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

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.

Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Онихомикоз

Продолжительность лечения – 6–12 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

Лица пожилого возраста

Нет оснований предполагать, 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 в таблетках следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Дети

Длительность лечения и дозы зависят от массы тела ребенка.

От 0 до 3 лет (масса тела <20 кг)

Безопасность и эффективность препарата Экзистер не установлены. Данные отсутствуют.

От 3 лет и старше (масса тела 20–40 кг)

Применение целесообразно только в том случае, когда положительный ожидаемый эффект от терапии превышает потенциальный риск развития побочного действия.

Разовая доза составляет: 125 мг 1 раз в сутки.

От 3 лет и старше (масса тела >40 кг)

Режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Внутрь.

Препарат принимают независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Желательно принимать препарат в одно и то же время. Длительность лечения зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тербинафину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 3 лет, при массе тела менее 20 кг (нет данных о применении);
- хроническое или активное заболевание печени;
- нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация

креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), т.к. применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата пациентами с угнетением костномозгового кроветворения, кожной красной волчанкой или системной красной волчанкой.

Препарат необходимо с осторожностью применять у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как псориаз и красная волчанка из-за возможного обострения данных заболеваний.

Особые указания

Нерегулярное применение или досрочное прекращение лечения повышает риск развития рецидива заболевания.

Нарушение функции печени

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 немедленно должно быть 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.

Реакции со стороны крови

При применении препарата в таблетках отмечались крайне редкие 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 препаратом.

Изофермент 2D6 (CYP2D6)

Было показано, что 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 (такими как трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты 1С класса и ингибиторы моноаминоксидазы В типа) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на тербинафин

Препараты, влияющие на активность ферментов цитохрома P450

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

Одновременное применение может усиливать действие тербинафина или увеличивать его концентрацию в плазме. Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33 %.

Флуконазол

Флуконазол увеличивает $C_{\max}$ и AUC тербинафина на 52 % и 69 % соответственно, в связи с угнетением изофермента CYP2C9 и CYP3A4. Подобное увеличение экспозиции тербинафина может возникнуть при применении других препаратов, ингибирующих изоферменты CYP2C9 и CYP3A4, например, кетоконазола и амиодарона.

Рифампицин

Рифампицин может ослаблять действие тербинафина или уменьшать его концентрацию в плазме. 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, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические препараты (1A, 1B и 1C класса) 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/декстрорфан 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 %.

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

При одновременном приеме тербинафина с пероральными контрацептивами возможно нарушение менструального цикла, хотя частота этих нарушений не превышает среднюю частоту таких нарушений у пациенток, принимающих только пероральные контрацептивы.

Циклоспорин

Тербинафин может уменьшать концентрацию в сыворотке крови или выраженность клинических эффектов циклоспорина, а также повышает его клиренс 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

Адекватных или хорошо контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин, принимающих тербинафин, не проводилось. В наблюдательных реестровых когортных исследованиях не отмечалось повышения риска врожденных пороков развития или спонтанных аборт у беременных, принимавших тербинафин перорально по сравнению с теми, кто не принимал. Национальное наблюдательное реестровое когортное исследование проводилось в Дании с января 1997 по декабрь 2016 года и включало 1 650 649 случаев беременности. В данном исследовании беременности были сопоставлены по шкале предрасположенности, согласно которой, в соотношении 1:10, их сравнивали на фоне терапии тербинафином перорально и без применения тербинафина, с целью оценки риска серьезных пороков развития (522 против 5220) и спонтанных аборт (891 против 8910). Отношение шансов для риска врожденных пороков развития составило 1,01 (95 % ДИ 0,63–1,62) при пероральном приеме тербинафина по сравнению с отсутствием приема препарата. Отношение рисков для спонтанных аборт составило 1,06 (95 % ДИ 0,86–1,32) при аналогичном сравнении. Не выявлено повышение риска врожденных пороков развития или спонтанных аборт среди беременных, принимавших перорально тербинафин.

В случае необходимости тербинафин может быть назначен во время беременности.

В репродуктивных исследованиях на крысах и кроликах при пероральных дозировках в 12 и 23 раза превышающих максимально рекомендованную дозу для человека (с учетом площади поверхности тела) соответственно, тербинафин не демонстрировал репродуктивную токсичность у животных.

Лактация

Тербинафин проникает в грудное молоко. Нет данных о влиянии тербинафина на ребёнка, находящегося на грудном вскармливании, или на выработку молока. Максимальное соотношение тербинафина в молоке по сравнению с плазмой крови составляет 7:1, и ожидается, что ребёнок, находящийся на грудном вскармливании, максимально получит 16 % от суточной дозы кормящей матери. Самая высокая концентрация тербинафина в грудном молоке наблюдалась в течение первых 6 часов после приёма препарата и затем уменьшалась приблизительно на 70 % в следующие 6–12 часов.

Преимущества грудного вскармливания для здоровья и развития ребёнка должны сопоставляться с клинической ситуацией у матери и любыми потенциальными нежелательными реакциями тербинафина для ребёнка.

Фертильность

Данных о влиянии препарата Экзитер на фертильность у людей нет.

Исследования у крыс не выявили нежелательного влияния на фертильность и репродуктивную способность.

Отсутствуют специальные рекомендации для женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Тербинафин в целом переносится хорошо. Нежелательные реакции обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Ниже приведены нежелательные реакции, которые наблюдались в ходе клинических исследований или в пострегистрационный период.

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

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, панцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко – анафилактикоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение);

частота неизвестна – анафилактические реакции, синдром, подобный сывороточной болезни.

Психические нарушения:

часто – депрессия;

нечасто – тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – головокружение; нарушения вкусовых ощущений, вплоть до их потери (обычно восстановление происходит в пределах нескольких недель после прекращения лечения);

нечасто – парестезии, гипестезии;

частота неизвестна – длительные нарушения вкусовых ощущений, в отдельных случаях отмечалось истощение; 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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 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 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;

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

Нарушения со стороны мышечной, костной 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 веса (вторично по отношению к нарушению вкусовых ощущений);

частота неизвестна – повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.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.

Лечение

Мероприятия по выведению тербинафина (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

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. violaceum*, *T. tonsurans*), *Microsporum* (*M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* (например, *C. albicans*) и *Malassezia* (панее *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 приводит 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 тербинафина внутрь в коже, волосах и ногтях создаются концентрации, 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 увеличивается на 25 %, по сравнению с однократным приемом; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается 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 %), но коррекция 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, волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластины в первые несколько недель после начала лечения.

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.

Элиминация

В результате биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, не обладающие противогрибковой активностью и выводящиеся преимущественно почками.

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

Особые группы пациентов

Почечная и печеночная 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 препарата на 50 %.

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кроскармеллоза натрия
Крахмал кукурузный
Повидон-К25
Вода очищенная
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, зд. 11.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Экзитер доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).