

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

Тербинафин-Тева, 250 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тербинафин.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоские таблетки белого цвета с фасками и разделительными рисками на обеих сторонах и боковыми рисками, с маркировкой "Т" выше риски и "1" ниже риски на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

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

Тербинафин-Тева показан к применению у взрослых и детей от 3 до 18 лет для лечения микозов, вызванных 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, вызванных 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 примененияРежим дозированияВзрослые

По 250 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от показаний и тяжести инфекции.

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 кожи головы

Рекомендуемая продолжительность лечения:

- микоз волосистой части головы: 4 недели.

Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Онихомикозы

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

- онихомикоз кистей – в большинстве случаев достаточно 6 недель лечения.
- онихомикоз стоп – в большинстве случаев достаточно 12 недель лечения.

Некоторым пациентам, которые имеют сниженную скорость роста ногтей, может потребоваться более длительное лечение.

Максимальный 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

Пожилые пациенты

Нет оснований предполагать, что для лиц пожилого возраста требуется изменять режим дозирования препарата или, что у них отмечаются нежелательные реакции, отличающиеся от таковых у пациентов более молодого возраста. В случае применения в данной возрастной группе препарата в таблетках следует учитывать возможность сопутствующего нарушения функции печени или почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата противопоказано пациентам с хроническим или активным заболеванием печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата противопоказано при нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), поскольку применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено (см. раздел 4.3).

Дети

Дети старше 3 лет и с массой тела более 40 кг

Режим дозирования аналогичен 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

Безопасность и эффективность препарата Тербинафин-Тева у детей в возрасте от 0 до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Желательно принимать препарат в одно и то же время.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тербинафину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Хроническое или активное заболевание печени.
- Нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 мкмоль/л), поскольку применение препарата у данной категории пациентов недостаточно изучено.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на функцию печени

До начала применения препарата следует провести исследование функции печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими заболеваниями печени, так и без них, поэтому рекомендуется периодический контроль (после 4-6 недель лечения) показателей функции печени. Следует немедленно прекратить лечение в случае повышения активности «печеночных» проб. Имеются сообщения об очень редких случаях серьезной печеночной недостаточности (некоторые с летальным исходом или с необходимостью трансплантации печени) у пациентов, принимавших тербинафин. В большинстве случаев возникновения печеночной недостаточности у пациентов были серьезные системные заболевания, и причинно-следственная связь с приемом тербинафина была неопределенной.

Пациентов, которым назначен пероральный прием тербинафина, следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о любых признаках и симптомах необъяснимой стойкой тошноты, снижения аппетита, утомляемости, рвоты, боли в правой верхней части живота или желтухи, темной мочи или бледного кала. В случае появления подобных симптомов следует немедленно прекратить прием препарата и провести исследование функции печени.

Дерматологические эффекты

Серьезные кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) очень редко наблюдались на фоне приема тербинафина. При появлении прогрессирующей кожной сыпи лечение следует прекратить.

Имеются сообщения о случаях обострения псориаза и системной красной волчанки у пациентов, принимающих тербинафин, поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов с данными заболеваниями.

Гематологические эффекты

Сообщалось об очень редких случаях патологий крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения) у пациентов, принимавших тербинафин. Следует установить причину любых изменений со стороны форменных элементов крови, возникающих у пациентов, принимающих тербинафин, и рассмотреть возможность изменения схемы лечения, включая прекращение лечения препаратом Тербинафин-Тева.

Влияние на функцию почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или сывороточный креатинин более 300 мкмоль/л) пероральное применение тербинафина не изучалось должным образом и поэтому противопоказано.

Другие эффекты

Тербинафин является мощным ингибитором изофермента CYP2D6 в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Поэтому пациенты, одновременно принимающие препараты, метаболизирующиеся в основном CYP2D6, такие как трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические средства (включая классы 1A, 1B и 1C) и ингибиторы моноаминоксидазы типа В в том случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации (см. раздел 4.5), должны находиться под тщательным наблюдением.

Вспомогательные вещества

Препарат Тербинафин-Тева содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 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

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

Тербинафин-Тева может потребоваться коррекция режима дозирования последнего.

Препараты, усиливающие действие или повышающие плазменную концентрацию тербинафина:

Циметидин снижает клиренс тербинафина на 33 %.

Флуконазол увеличивает $C_{\max}$ и AUC тербинафина на 52% и 69%, соответственно, вследствие ингибирования ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Аналогичное увеличение экспозиции может происходить при одновременном применении с тербинафином других препаратов, ингибирующих как CYP2C9, так и CYP3A4, таких как кетоконазол и амиодарон.

Препараты, ослабляющие действие или снижающие плазменную концентрацию тербинафина:

Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100%.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

Тербинафин может увеличивать концентрацию в сыворотке крови или выраженность клинических эффектов следующих препаратов:

Препараты, преимущественно метаболизируемые CYP2D6

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что тербинафин ингибирует метаболизм, опосредованный изоферментом CYP2D6. Эти данные могут оказаться клинически значимыми для препаратов, которые метаболизируются преимущественно этим ферментом: трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, противоаритмические средства (IA, IB, IC класса), ингибиторы моноаминоксидазы типа B, - 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 лекарство и субстрат CYP2D6), тербинафин увеличил метаболический коэффициент декстрометорфан/декстрорфан в моче в среднем 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

Согласно результатам исследований, проведенных *in vitro* и на здоровых добровольцах, тербинафин демонстрирует незначительный потенциал ингибирования или усиления клиренса большинства препаратов, которые метаболизируются через систему цитохрома P450 (например, триазолам, толбутамид, терфенадин, некоторые пероральные контрацептивы), за исключением тех, которые метаболизируются через CYP2D6. Тербинафин не влияет на клиренс феназона и дигоксина.

Тербинафин не влияет на фармакокинетику флуконазола. Клинически значимых взаимодействий между тербинафином и котримоксазолом (триметопримом и сульфаметоксазолом), зидовудином или теофиллином, возможно, применяемых одновременно с тербинафином, не выявлено.

Сообщалось об отдельных случаях нарушений менструального цикла у пациенток, принимавших тербинафин одновременно 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:

Циклоспорин

Тербинафин увеличивает клиренс циклоспорина на 15%.

Взаимодействие с продуктами питания и напитками

Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (увеличение AUC < 20 %), что не требует коррекции 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 препарата Тербинафин-Тева 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 Тербинафин-Тева внутрь, не должны кормить грудью.

Фертильность

Данных о влиянии препарата Тербинафин-Тева 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

Препарат Тербинафин-Тева в целом переносится хорошо. Нежелательные реакции обычно слабо выражены и носят преходящий характер.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, которые наблюдались в ходе клинических исследований или в пострегистрационный период.

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	
<i>Нечасто:</i>	Анемия.
<i>Очень редко:</i>	Нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы:	
<i>Очень редко:</i>	Анафилактикоидные реакции (включая ангионевротический отек), кожная и системная красная волчанка (или их обострение).
<i>Частота неизвестна:</i>	Анафилактические реакции, синдром подобный сывороточной болезни.
Психические нарушения:	
<i>Часто:</i>	Депрессия.
<i>Нечасто:</i>	Тревожность.
Нарушения со стороны нервной системы:	
<i>Очень часто:</i>	Головная боль.
<i>Часто:</i>	Головокружение, нарушения вкусовых ощущений, вплоть до их потери (обычно восстановление происходит в пределах нескольких недель после прекращения лечения). Имеются

<i>Нечасто:</i> <i>Частота неизвестна:</i>	отдельные сообщения о случаях длительных нарушений вкусовых ощущений. В отдельных случаях на фоне приема препарата отмечалось истощение. Парестезии, гипестезии. Потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, снижение обоняния.
Нарушения со стороны органа зрения:	
<i>Нечасто:</i> <i>Частота неизвестна:</i>	Нарушение зрения. Затуманивание зрения, снижение остроты зрения.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:	
<i>Нечасто:</i> <i>Частота неизвестна:</i>	Шум в ушах. Тугоухость, нарушение слуха.
Нарушения со стороны сосудов:	
<i>Частота неизвестна:</i>	Васкулит.
Желудочно-кишечные нарушения:	
<i>Очень часто:</i> <i>Частота неизвестна:</i>	Вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, слабо выраженные боли в животе, диарея. Панкреатит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	
<i>Редко:</i>	Гепатобилиарная дисфункция (преимущественно холеостатической 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 Тербинафин-Тева была сомнительной), гепатит, желтуха, холестаза, повышение активности «печеночных» ферментов.
Со стороны кожи и подкожных тканей:	
<i>Очень часто:</i> <i>Нечасто:</i>	Сыпь, крапивница. Реакции фоточувствительности.

<i>Очень редко:</i>	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема, токсическая кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, буллезный дерматит, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, алопеция.
<i>Частота неизвестна:</i>	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (сыпь, отеки, лихорадка и увеличение лимфатических узлов).
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:	
<i>Очень часто:</i>	Артралгия, миалгия.
<i>Частота неизвестна:</i>	Рабдомиолиз.
Общие нарушения:	
<i>Часто:</i>	Чувство усталости.
<i>Нечасто:</i>	Повышение температуры тела.
<i>Частота неизвестна:</i>	Гриппоподобный синдром.
Лабораторные и инструментальные данные:	
<i>Нечасто:</i>	Снижение веса (вторично по отношению к нарушению вкусовых ощущений).
<i>Частота неизвестна:</i>	Повышение активности креатининфосфокиназы в сыворотке крови.

Сообщения 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Рекомендуемое в случае передозировки лечение включает мероприятия по выведению препарата, в первую очередь путем назначения активированного угля и промывания желудка; 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 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* (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 стероидов 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 Тербинафин-Тева 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 ч и составляет 1,3 мкг/мл.

При постоянном приеме тербинафина его $C_{\max}$ в среднем увеличивалась 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 %), коррекция дозы препарата Тербинафин-Тева 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.

Лица пожилого возраста

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

Почечная/печеночная недостаточность

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы препарата Тербинафин-Тева 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

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Гипромеллоза (тип 2910)

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 первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Исландия

Активис Групп ПТС ехф.

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»,

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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