

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тербинафин, 250 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тербинафин

Каждая таблетка содержит 281,25 мг тербинафина гидрохлорида (соответствует 250 мг тербинафина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, гладкие или слегка шероховатые с фаской и риской с одной стороны.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами:

- Онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами.
- Микоз 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

Взрослым

1 таблетка (250 мг) 1 раз в сутки.

Длительность лечения зависит от показаний 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* 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

Лица 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не рекомендуется применять препарат 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 (см. раздел 4.3).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Тербинафин у пациентов с тяжелым, хроническим или активным заболеванием печени противопоказано (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 у детей в возрасте до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь.

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

Желательно принимать препарат в одно и то же время.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тербинафину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Дети младше 3 лет, с массой тела до 20 кг для данной дозировки.
- Тяжелое, 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 больных недостаточно изучено.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Функция печени

До начала применения тербинафина необходимо провести исследование 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 сывороточной активности «печеночных» проб. Пациенты, которым назначают тербинафин, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно информировать лечащего врача о возникновении на фоне приема тербинафина 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 тербинафина и провести исследование функции печени. Не рекомендуется назначать тербинафин пациентам с хроническими заболеваниями 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 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 тербинафина или, при необходимости, о прекращении терапии тербинафином.

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, антиаритмические препараты IC класса и ингибиторы моноаминоксидазы типа B) в случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Псориаз

Тербинафин следует применять с осторожностью у пациентов с псориазом, так как были зарегистрированы очень редкие случаи обострения псориаза.

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.

Режим приема препарата

Нерегулярное применение или досрочное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Оценка эффективности терапии

Если через 2 недели лечения не отмечается улучшение состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, влияющие на применение данного лекарственного препарата

Препараты, влияющие на активность ферментов цитохрома P450

Плазменный клиренс тербинафина может ускоряться под влиянием препаратов - индукторов метаболизма и подавляться под влиянием ингибиторов системы цитохрома P450. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов и тербинафина может потребоваться соответствующая коррекция режима дозирования последнего.

Циметидин

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

Флуконазол

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

Рифампицин может ослаблять действие тербинафина или уменьшать его концентрацию в плазме. Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100 %.

Взаимодействия, влияющие на применение других лекарственных препаратов

Изофермент 2D6 (CYP2D6)

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 (1A, 1B и 1C класса) и ингибиторы моноаминоксидазы типа B, - 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

Цитохром P450

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.

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

Имеются сообщения о нескольких случаях нарушения менструального цикла у пациенток, принимавших тербинафин 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 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 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, применяющие тербинафин 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

Препарат Тербинафин практически не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами, а также заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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)
	<i>Нечасто</i>	парестезии, гипестезии
	<i>Частота неизвестна</i>	потеря обоняния, в том числе на длительный период времени, снижение обоняния
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Нечасто</i>	нарушение зрения
	<i>Частота неизвестна</i>	затуманивание зрения, снижение остроты зрения
	<i>Нечасто</i>	шум в ушах

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	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 редкие случаи развития тяжелой печеночной недостаточности (некоторые со смертельным исходом или требующие трансплантации печени); гепатит, желтуха, холестаза, повышение активности «печеночных» трансаминаз. 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 или обострение псориаза, алопеция
	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 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о некоторых случаях передозировки (принятая доза тербинафина до 5 г), при которых отмечались головная боль, головокружение, тошнота и боль в эпигастрии.

Лечение

Рекомендуемое в случае передозировки лечение включает мероприятие 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, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum* (например, *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* (например, *Candida 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 Р450.

При применении тербинафина 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 «первичного прохождения» составляет примерно 50 %. После однократного приема тербинафина внутрь в дозе 250 мг его максимальная концентрация в плазме (С_{max}) достигается через 1,5 часа и составляет 1,3 мкг/мл. При постоянном приеме тербинафина его С_{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, можно рассчитать эффективный период полувыведения (30 часов).

Прием пищи в умеренной степени влияет на биодоступность препарата (AUC увеличивается менее чем на 20 %), коррекции дозы тербинафина 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 системы 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.

Почечная недостаточность

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы тербинафина у пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) была показана возможность снижения клиренса тербинафина на 50 %.

Печеночная недостаточность

В фармакокинетических исследованиях разовой дозы тербинафина у пациентов с заболеваниями печени была показана возможность снижения клиренса тербинафина на 50 %.

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Натрия крахмалгликолят тип А

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в упаковке ячейковой контурной. Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в упаковку ячейковую контурную.

По 1, 2, 3 или 4 упаковки ячейковые контурные вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел./факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000934)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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