



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕРБИНАФИН, таблетки, 250 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит *действующее вещество*: тербинафин (в виде тербинафина гидрохлорида) – 250 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской* с одной стороны.

* Риска предназначена для деления таблетки на две равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Онихомикоз.
 - Грибковые инфекции кожи и волосистой части головы, вызванные дерматофитами семейства *Trichophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.
 - Пероральный тербинафин показан для лечения распространенных, тяжелых грибковых заболеваний кожи, вызванных дерматофитами (микозы гладкой кожи тела, естественных складок, стоп, волосистой части головы), и дрожжевых инфекций кожи, вызванных грибами рода *Candida* (например, *Candida albicans*) в случае, когда локализация поражения, выраженность и распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.
- Тербинафин не эффективен при лечении разноцветного лишая.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат принимают внутрь, запивая водой, предпочтительно в определенно установленное время до или после еды. Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести течения заболевания.

Взрослые: 250 мг 1 раз в день.

Рекомендуемая продолжительность лечения

Микозы кожных покровов:

- дерматомироз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу «носков») – 2-6 недель;
- дерматомироз гладкой кожи, промежности – 2-4 недели;
- кандидоз кожи – 2-4 недели.

Полное исчезновение клинических проявлений заболевания наблюдается, как правило, через несколько недель после микологического излечения.

Онихомикоз:

Продолжительность эффективного лечения для большинства пациентов – от 6 до 12 недель.

При онихомикозе кистей в большинстве случаев – 6 недель, при онихомикозе стоп – 12 недель. При лечении инфекции ногтей стоп может потребоваться увеличение продолжительности лечения до 6 месяцев.

Некоторым больным, у которых снижена 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.

Микоз волосистой части головы:

Рекомендуемая продолжительность лечения – около 4 недель. Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Особые группы пациентов

Дети

Доза зависит от массы тела ребенка и составляет: для детей с массой тела от 20 до 40 кг – 125 мг/сутки; более 40 кг – 250 мг/сутки.

Опыт контролируемого применения тербинафина в форме таблеток у детей с массой тела менее 20 кг недостаточен. Применение тербинафина у данной категории пациентов допустимо только при отсутствии терапевтической альтернативы, и в случае, когда потенциальная польза от применения лекарственного средства превышает возможные риски. Данные по применению тербинафина у детей до 2-х лет отсутствуют, в связи с чем препарат не рекомендуется применять у данной возрастной группы пациентов.

Пожилые пациенты

Нет оснований предполагать, что пожилые пациенты (65 лет и старше) нуждаются в изменении режима дозирования или что у них отмечаются побочные реакции, отличающиеся от таковых у пациентов более молодого возраста. В данной возрастной группе следует учитывать возможность нарушения функции печени или почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

Таблетки Тербинафин противопоказаны пациентам с хроническими или острыми заболеваниями печени (см. разделы 4.3 Противопоказания и 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Пациенты с нарушениями функции почек

Применение тербинафина недостаточно изучено у пациентов с почечной недостаточностью, поэтому препарат не рекомендуется применять у данной группы пациентов (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении и 5.2 Фармакокинетические свойства).

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому вспомогательному веществу, указанному в пункте 6.1.
- Хронические или острые заболевания печени

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Функция печени

Тербинафин противопоказан пациентам с хроническим или острым поражением печени. До назначения таблеток Тербинафин необходимо определить, имеются ли у пациента в анамнезе заболевания печени, и провести функциональные пробы печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими

заболеваниями печени, так и без них, поэтому рекомендуется проводить периодический контроль (после 4-6 недель лечения) функциональных проб печени.

В очень редких случаях у пациентов, получавших таблетки тербинафина, наблюдалась тяжелая печеночная недостаточность (в некоторых случаях с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). В большинстве случаев развития печеночной недостаточности пациенты уже имели серьезные нарушения функции печени.

Пациенты, которым назначают Тербинафин, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно информировать лечащего врача о возникновении на фоне приема препарата таких симптомов, как стойкая тошнота, отсутствие 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.

Дерматологические реакции

В редких случаях у пациентов, принимавших таблетки тербинафина, наблюдались тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией с системными симптомами). В случае возникновения прогрессирующей сыпи на коже лекарственное средство должно быть отменено.

Тербинафин следует применять с осторожностью у пациентов с псориазом, так как сообщалось об очень редких случаях обострения псориаза.

Гематологические реакции

У пациентов, принимавших таблетки тербинафина, были зарегистрированы очень редкие случаи патологических изменений крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения). В случае появления любых патологических изменений в анализе крови пациентов, которые получают таблетки тербинафина, следует оценить этиологию этих нарушений и рассмотреть возможность коррекции режима дозирования препарата или его отмены.

Функция почек

Поскольку применение тербинафина у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови > 300 мкмоль/л) недостаточно изучено, Тербинафин не рекомендуется применять у данной категории пациентов.

Другое

Необходимо соблюдать осторожность при применении тербинафина у пациентов с красной волчанкой, поскольку имелись сообщения об очень редких случаях возникновения и обострения красной волчанки.

Препарат Тербинафин содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозо-галактозы не следует принимать данный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Влияние других лекарственных средств на тербинафин

Клиренс тербинафина в плазме может быть повышен препаратами, индуцирующими метаболизм, и может быть снижен препаратами, ингибирующими цитохром P450. В случае необходимости сопутствующего лечения такими препаратами может потребоваться коррекция дозирования Тербинафина.

Лекарственные средства, которые могут усилить действие тербинафина или увеличить его концентрации в плазме

Циметидин снижает клиренс тербинафина на 30 %.

Флуконазол увеличивает C_{max} и AUC тербинафина на 52 % и 69 % соответственно в результате ингибирования ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Увеличение экспозиции тербинафина возможно при применении лекарственных средств, ингибирующих одновременно CYP2C9 и CYP3A4, таких как кетоконазол и амиодарон.

Лекарственные средства, которые могут снизить действие тербинафина или уменьшить его концентрации в плазме

Рифампицин увеличивает клиренс тербинафина на 100.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

Тербинафин может усилить действие или увеличить концентрации следующих лекарственных средств:

Кофеин: тербинафин уменьшает клиренс кофеина, вводимого внутривенно, на 21%.

Препараты, преимущественно метаболизируемые CYP2D6: в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый CYP2D6. Эти данные могут оказаться клинически значимыми для тех препаратов, которые метаболизируются преимущественно с участием CYP2D6: трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты класса 1A, 1B, 1C и ингибиторы MAO типа B, особенно в том случае, если такой препарат имеет узкий диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82%.

В исследованиях у здоровых добровольцев – быстрых метаболизаторов декстрометорфана, (противокашлевое средство и субстрат CYP2D6) – прием тербинафина увеличивал метаболическое отношение декстрометорфан/декстрорфан в моче в среднем в 16-97 раз. Таким образом, тербинафин может превращать быстрые CYP2D6 метаболизаторы в медленные.

Информация о других лекарственных средствах, одновременное применение которых с тербинафином не приводит к взаимодействию, или взаимодействие является незначительным

Результаты исследований *in vitro* и на здоровых добровольцах показывают, что тербинафин обладает незначительным потенциалом изменять клиренс большинства препаратов, которые метаболизируются при участии системы цитохрома P450 (например, терфенадина, толбутамида, триазолама или пероральных контрацептивов), за исключением тех лекарственных средств, которые метаболизируются CYP2D6.

Тербинафин не влияет на клиренс антипирина, дигоксина.

Тербинафин не влияет на фармакокинетику флуконазола, не было выявлено клинически значимых взаимодействий между тербинафином и ко-тримоксазолом (комбинация триметоприма и сульфаметоксазола), зидовудином, теофиллином, флуконазолом, феназоном.

У женщин, одновременно принимающих тербинафин и пероральные контрацептивы, может наблюдаться нарушение менструального цикла, однако частота этих нарушений не превышает среднюю частоту таких нарушений у пациенток, принимающих только пероральные контрацептивы.

Тербинафин может снижать действие или концентрацию следующих лекарственных средств:

Тербинафин повышает клиренс циклоsporина на 15%.

Сообщалось о редких случаях изменения МНО и/или протромбинового времени у пациентов, принимающих тербинафин совместно с варфарином.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях на животных тератогенных эффектов тербинафина и отрицательных

эффектов на фертильность выявлено не было. Поскольку клинический опыт применения тербинафина у беременных ограничен, во время беременности препарат можно применять только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Тербинафин проникает в грудное молоко, поэтому при применении препарата необходимо прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Результаты исследований фетотоксичности и репродуктивной функции у животных свидетельствуют об отсутствии какого-либо вредного воздействия.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния тербинафина на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами не проводились. При развитии головокружения на фоне применения препарата Тербинафин пациентам не следует управлять автотранспортом и/или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции при применении тербинафина выражены слабо или умеренно и носят преходящий характер.

Частота нежелательных реакций по данным клинических исследований и постмаркетингового применения, классифицируется следующим образом:

- ✓ очень часто ($\geq 1/10$)
- ✓ часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- ✓ нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- ✓ редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
- ✓ очень редко ($< 1/10000$)
- ✓ частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>очень редко</i> <i>частота неизвестна</i>	нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения анемия, панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы <i>очень редко</i> <i>частота неизвестна</i>	анафилактоидные реакции (включая ангионевротический отек); кожная и системная красная волчанка анафилактические реакции, реакции типа сывороточной болезни
Нарушения метаболизма и питания <i>очень часто</i>	снижение аппетита
Психические нарушения <i>частота неизвестна</i>	тревога, депрессивные симптомы
Нарушения со стороны нервной системы <i>часто</i> <i>нечасто</i>	головная боль дисгевзия*, включая агевзию*

редко частота неизвестна	*гипогевзия, включая агевзию, обычно проходит в течение нескольких недель после прекращения приема препарата. Сообщалось об отдельных случаях длительного снижения вкусовых ощущений. парестезия и гипестезия, головокружение аносмия, в том числе постоянная anosmia, гипосмия
Нарушения со стороны органа зрения частота неизвестна	нарушение зрения, нечеткость зрения, снижение остроты зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта очень редко частота неизвестна	вертиго гипоакузия, нарушение слуха, тиннитус
Нарушения со стороны сердца и сосудов частота неизвестна	васкулит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта очень часто частота неизвестна	ощущение переполнения желудка, вздутие живота, диспепсия, тошнота, легкая боль в животе, диарея панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей редко	случаи серьезной дисфункции печени (печеночная недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов, желтуха, холестаз и гепатит. Если возникают нарушения функции печени, необходимо отменить прием препарата (см. раздел 4.4.) В очень редких случаях у пациентов, получавших таблетки тербинафина, наблюдалась тяжелая печеночная недостаточность (в некоторых случаях с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). В большинстве случаев развития печеночной недостаточности пациенты уже имели серьезные нарушения функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей очень часто очень редко	сыпь, крапивница синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, токсическая сыпь, эксфолиативный дерматит, буллезный дерматит, реакции фоточувствительности, алопеция
частота неизвестна	псориазоподобные высыпания или обострения псориаза; серьезные кожные реакции (острый генерализованный экзантематозный пустулез);

	лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани <i>очень часто</i> <i>частота неизвестна</i>	атралгия, миалгия рабдомиолиз
Общие нарушения <i>редко</i> <i>частота неизвестна</i>	утомляемость усталость, гриппоподобные симптомы, гипертермия
Лабораторные и инструментальные данные <i>нечасто</i> <i>частота неизвестна</i>	снижение веса вследствие дисгевзии повышение сывороточного уровня креатинфосфокиназы

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Известно о нескольких случаях передозировки (прием внутрь до 5 г тербинафина). При этом отмечались головная боль, тошнота, боль в эпигастрии и головокружение. Лечение передозировки включает выведение препарата, в первую очередь с применением активированного угля и, при необходимости, симптоматическая поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые средства для применения в дерматологии. Противогрибковые средства для системного применения.

Код АТС: D01BA02.

Международное непатентованное название: Terbinafine.

Тербинафин является аллиламином, который обладает широким спектром противогрибковой активности. 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 эргостерола 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 внутрь препарат накапливается в коже, волосах и ногтях в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие.

5.2 Фармакокинетические свойства

После приема внутрь тербинафин хорошо всасывается (>70%), а абсолютная биодоступность тербинафина с учетом метаболизма после первого прохождения через печень составляет примерно 50%. Однократная пероральная доза 250 мг тербинафина показала среднее значение максимальных концентраций в плазме 1,3 мкг/мл через 1,5 часа после приема. Кривая элиминации имеет трехфазный характер, с окончательным периодом полувыведения 16,5 дней. В равновесном состоянии, по сравнению с однократной дозой, максимальная концентрация тербинафина была в среднем на 25% выше, а AUC в плазме увеличилась в 2,3 раза. На основании роста AUC в плазме можно вычислить эффективный период полувыведения ~ 30 часов.

Прием пищи мало влияет на биодоступность тербинафина (увеличивает AUC приблизительно на 20%), что не требует коррекции дозы.

Тербинафин активно связывается с белками плазмы (99%). Он быстро проникает через кожу и концентрируется в липофильном роговом слое. Тербинафин также выделяется с секретом сальных желез и достигает высоких концентраций в волосяных фолликулах, волосах и коже. Доказано, что тербинафин проникает в ногтевые пластинки в первые несколько недель после начала терапии.

Тербинафин быстро метаболизируется с участием не менее семи изоферментов цитохрома P450, при этом основную роль играют изоферменты CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19. Вследствие биотрансформации тербинафина образуются метаболиты, не обладающие противогрибковой активностью.

Они выводятся преимущественно с мочой (71%) и с калом (22%).

Не выявлено клинически значимых изменений в фармакокинетике тербинафина в зависимости от возраста, однако элиминация может быть снижена у пациентов с заболеваниями почек или печени, вследствие чего концентрация тербинафина в плазме может быть увеличена.

Фармакокинетические исследования однократной дозы у пациентов с заболеванием почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) или с сопутствующими заболеваниями печени показали, что клиренс тербинафина может снизиться примерно на 50%.

5.3 Данные доклинической безопасности

В рамках 2-летнего исследования канцерогенности у мышей не наблюдались какие-либо неопластические эффекты или другие аномальные показатели в случае использования доз до 130 мг/кг (самцы) и 156 мг/кг (самки) в сутки. В двухлетнем исследовании канцерогенности тербинафина при пероральном приеме у крыс была отмечена повышенная частота развития опухолей печени у самцов при использовании наибольшей дозы, составлявшей 69 мг/кг в сутки. Данные изменения, которые могут быть связаны с пролиферацией пероксисом, следует рассматривать как видоспецифические, поскольку подобные эффекты не наблюдались в исследовании канцерогенности у мышей, собак и обезьян.

В исследовании высоких доз у обезьян наблюдались нарушения рефракции в сетчатке глаза (нетоксичный уровень = 50 мг/кг). Данные нарушения были связаны с присутствием метаболитов тербинафина в тканях глаза и исчезали после отмены препарата. Они не были связаны с гистологическими изменениями.

В рамках стандартной серии испытаний на генотоксичность в условиях *in vitro* и *in vivo* не были получены данные, которые бы свидетельствовали о наличии какого-либо мутагенного или кластогенного потенциала препарата.

В исследованиях на крысах и кроликах не наблюдались какие-либо нежелательные

реакции, затрагивающие репродуктивную функцию или другие репродуктивные параметры.

В рамках 8-недельного исследования у молодых крыс наблюдалось незначительное увеличение массы печени у самок при максимальной дозе 100 мг/кг, тогда как у собак-подростков при дозе ≥ 100 мг/кг в сутки (значения AUC примерно в 13 и 6 раз выше у самцов и самок соответственно по сравнению со щенками) в отдельных случаях наблюдались признаки расстройств центральной нервной системы (ЦНС), включая единичные эпизоды судорог. Аналогичные результаты были получены при высокой системной экспозиции после внутривенного введения тербинафина у взрослых крыс или обезьян.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат

Повидон (E1201)

Кроскармеллоза натрия (E468)

Тальк (E553b)

Кремния диоксид коллоидный безводный (E551)

Кальция стеарат (E572)

Целлюлоза микрокристаллическая (E460)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну контурную упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,



e-mail: medic@belmedpreparaty.com

8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 30 марта 2009 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА