

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от « ____ » _____ 20 г.
№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Терфалин, 250 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 *Общее описание*

Тербинафин

2.2 *Качественный и количественный состав*

Одна таблетка содержит

активное вещество – тербинафина гидрохлорид 281,250 мг (эквивалентно 250 мг тербинафину)

вспомогательные вещества – натрия кроскармеллоза 11.700 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Таблетки белого цвета круглой формы с риской на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 **Показания к применению**

- Грибковые инфекции кожи и волос, вызванные дерматофитами *Trichophyton spp.* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.

- Терфалин для перорального применения показан при лечении дерматофитий (микоз гладкой кожи, микоз крупных складок и микоз стоп), в тех случаях, когда локализация поражения, выраженность и распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии.

- Онихомикозы (грибковая инфекция ногтей), вызванные дерматофитными грибами. Терфалин перорально не эффективен при вагинальном кандидозе и разноцветном лишае.

4.2 **Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования

Взрослые

250 мг один раз в день.

Продолжительность лечения зависит от клинических показаний и тяжести инфекции.

Грибковые инфекции кожи

Продолжительность лечения следующая:

Микоз стоп (межпальцевый, подошвенный/ тип «мокасины»): от 2 до 6 недель.

Микоз гладкой кожи: 4 недели.

Микоз крупных складок: от 2 до 4 недель.

Онихомикозы

Продолжительность лечения составляет от 6 недель до 3 месяцев.

Периоды лечения продолжительностью менее 3 месяцев могут длиться у пациентов с поражением ногтей на пальцах рук, ногтей на пальцах ног, кроме большого пальца, или у пациентов младшего возраста.

При лечении поражений ногтей на пальцах ног обычно достаточно 3 месяцев, хотя для некоторых пациентов может потребоваться лечение продолжительностью 6 месяцев или дольше. Пациентов, которым необходимо более длительное лечение, определяют по сниженной скорости роста ногтей в течение первых недель лечения.

Полное исчезновение симптомов и признаков инфекции может наступить только через несколько недель после микологического излечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Нет данных, позволяющих предположить, что пожилым пациентам требуются другие дозировки, или возникают нежелательные реакции, отличные от таковых у более молодых пациентов. В этой возрастной группе следует учитывать возможность нарушения функции печени или почек (см. раздел 4.4).

Заболевания печени

Терфалин в таблетках противопоказан пациентам с хроническими или активными заболеваниями печени (см. разделы «4.3 Противопоказания» и «4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при применении»).

Заболевания почек

Применение препарата Терфалин в таблетках у пациентов с почечной недостаточностью изучено в недостаточной мере, в связи с чем применение препарата в этой группе пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.4 «Особые предупреждения и меры предосторожности при применении» и раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Дети

Нет данных о детях в возрасте до двух лет (обычно <12 кг).

Не рекомендуется применять детям с массой тела <20 кг.

Детям весом от 20 до 40 кг (6-12 лет): 125 мг (половина таблетки 250 мг) один раз в день.

Детям с массой тела >40 кг: 250 мг (одна таблетка 250 мг) один раз в день.

Способ применения

Таблетки с риской принимают внутрь, запивая водой.

Желательно принимать в одно и то же время каждый день, натощак или после еды.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к тербинафину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- хроническое или острое заболевание печени
- беременность и период лактации

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Функция печени

Таблетки Терфалин противопоказаны пациентам с хроническими или активными заболеваниями печени. Перед назначением препарата Терфалин в таблетках необходимо оценить существующие заболевания печени. Гепатотоксичность может встречаться у пациентов с предшествующим заболеванием печени и без него.

У пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени клиренс тербинафина может снижаться примерно на 50% (см. раздел 5.1).

Прежде чем начать лечение препаратом Терфалин, пациента необходимо обследовать на наличие ранее существовавших заболеваний печени. Как минимум следует

определить АСТ и АЛТ, в том числе для того, чтобы получить исходные значения для контроля во время терапии.

Поэтому рекомендуется регулярно (каждые 4–6 недель) проверять функцию печени. Если показатели печени повышаются, прием препарата Терфалин необходимо немедленно отменить.

Сообщалось об очень редких случаях тяжелой печеночной недостаточности (некоторые с летальным исходом или необходимостью пересадки печени) у пациентов, получавших таблетки тербинафина. В большинстве случаев у пациентов с печеночной недостаточностью были сопутствующие тяжелые системные заболевания. (см. раздел 4.3 и 4.8).

Пациентов, которым назначены таблетки Терфалин, следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о любых симптомах необъяснимой постоянной тошноты, снижения аппетита, утомляемости, рвоты, боли в правой верхней части живота или желтухи, темной мочи или бледного кала. Пациентам с указанными симптомами следует прервать лечение препаратом и провести обследование функции печени.

Пациентов, принимающих тербинафин, у которых развивается высокая температура или боль в горле, следует обследовать на предмет возможных гематологических реакций.

Гематологические эффекты

Сообщалось об очень редких случаях нарушений со стороны крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения) у пациентов, принимавших Терфалин. Необходимо оценить этиологию любых нарушений со стороны крови, возникающих у пациентов, получающих Терфалин. Следует рассмотреть возможность изменения схемы лечения, включая прекращение лечения таблетками Терфалин.

Почечная функция

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 50 мл/мин или сывороточный креатинин более 300 микромоль/л) применение препарата Терфалин недостаточно изучено, поэтому не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Дерматологические эффекты

О серьезных кожных реакциях (например, синдроме Стивенса-Джонсона, токсическом эпидермальном некролизе) очень редко сообщалось у пациентов, принимающих таблетки Терфалин. При появлении прогрессирующей кожной сыпи лечение таблетками Терфалин следует прекратить.

Терфалин следует применять с осторожностью у пациентов с ранее существовавшим псориазом или красной волчанкой, поскольку в пострегистрационный период сообщалось о провоцировании и обострении псориаза, а также кожной и системной красной волчанки.

Взаимодействия

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что тербинафин угнетает CYP2D6-опосредованный метаболизм. Пациенты, получающие лекарственные препараты, которые в основном метаболизируются CYP2D6, такие как трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), антиаритмические средства класса IC или ингибиторы MAO типа B, должны контролироваться соответствующим образом, особенно в том случае если у данных сопутствующих препаратов имеется узкое терапевтическое окно (см. 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

Таблетки Терфалин содержат менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, т.е. практически не содержат натрия.

4.5 Взаимодействия 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 совместном назначении таких препаратов, может потребоваться изменение дозировки препарата Терфалин.

Следующие лекарственные средства могут усиливать эффект тербинафина или повышать его концентрацию в плазме крови:

Циметидин снижает клиренс тербинафина на 30%.

Флуконазол повышает C_{max} и AUC тербинафина на 52% и 69% соответственно, за счет ингибирования ферментов CYP2C9 и CYP3A4. Аналогичное увеличение концентрации тербинафина может происходить при одновременном приеме с тербинафином препаратов, ингибирующих CYP2C9 и CYP3A4, таких как кетоконазол и амиодарон.

Следующие лекарственные средства могут снижать действие или концентрацию тербинафина в плазме крови:

Рифампицин повышает клиренс тербинафина на 100%.

Влияние тербинафина на другие лекарственные средства

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.

Тербинафин не влияет на клиренс антипирина или дигоксина.

Влияния тербинафина на фармакокинетику флуконазола не наблюдалось. К тому же не наблюдалось ни одного клинически значимого взаимодействия между тербинафином и одновременно применяемыми лекарственными средствами с возможным потенциалом взаимодействия, такими как ко-тримоксазол (триметоприм и сульфаметоксазол), зидовудин или теофиллин.

Были зарегистрированы некоторые случаи нарушения менструального цикла (межменструальное кровотечение и нерегулярный менструальный цикл) у пациенток, принимавших тербинафин одновременно с пероральными контрацептивами, хотя частота этих нарушений остается в рамках частоты нежелательных реакций у пациентов, принимающих только пероральные контрацептивы.

Тербинафин может усиливать действие или увеличивать концентрацию в плазме следующих лекарственных средств:

Кофеин – тербинафин снижает клиренс кофеина, введенного внутривенно, на 21%.

Препараты, преимущественно метаболизируемые CYP2D6: исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что тербинафин угнетает CYP2D6-опосредованный метаболизм. Эти данные могут быть клинически значимыми для препаратов преимущественно метаболизируемых CYP2D6, например, некоторых представителей следующих классов препаратов, таких как трициклические антидепрессанты (ТЦА), β-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), антиаритмические препараты (включая класс 1A, 1B и 1C) и ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) типа B, особенно если они имеют узкий терапевтический диапазон (см., раздел 4.4).

Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82%.

В исследованиях на здоровых субъектах, характеризующихся интенсивным метаболизмом декстрометорфана (противокашлевое средство и субстрат CYP2D6), тербинафин увеличил соотношение декстрометорфан/декстрорфана в моче в среднем в 16–97 раз. Таким образом, тербинафин может преобразовывать быстрые метаболизаторы CYP2D6 (генотип) в медленные метаболизаторы (фенотип).

Тербинафин может снижать влияние или плазменные концентрации следующих лекарственных препаратов:

Тербинафин увеличивал клиренс циклоспорина на 15 %.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Женщины детородного потенциала

Были зарегистрированы некоторые случаи нарушения менструального цикла (межменструальное кровотечение и нерегулярный менструальный цикл) у пациенток, принимавших тербинафин одновременно с пероральными контрацептивами, хотя частота этих нарушений остается в рамках частоты нежелательных реакций у пациентов, принимающих только пероральные контрацептивы.

Данных в поддержку специальных рекомендаций для женщин детородного возраста нет.

Беременность

Результаты исследований у животных не выявили признаков негативного влияния на плод.

Поскольку документально подтвержденный клинический опыт применения у беременных женщин очень ограничен, таблетки Терфалин не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения пероральным тербинафином, и потенциальная польза для матери превышает любые потенциальные риски для плода.

Лактация

Тербинафин выделяется с грудным молоком, поэтому женщинам не следует принимать Терфалин во время кормления грудью.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на крысах не выявлено каких-либо нежелательных влияний тербинафина на фертильность и репродуктивную функцию.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Исследований влияния приема таблеток Терфалин на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами не проводилось. Пациенты, которые испытывают головокружение как нежелательный эффект, должны избегать вождения транспортных средств или работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

В целом таблетки Терфалин переносятся хорошо. Нежелательные реакции обычно легкие или умеренные и преходящие. Следующие нежелательные реакции наблюдались в ходе клинических исследований или в постмаркетинговом периоде.

Нежелательные лекарственные реакции, выявленные в ходе клинических испытаний или постмаркетингового опыта, перечислены в таблице в соответствии с классификацией MedDRA по системам органов. В рамках каждого класса системы органов нежелательные лекарственные реакции упорядочены по частоте, причем наиболее частые реакции перечислены в первую очередь. В рамках каждой частотной группы нежелательные реакции на лекарственный препарат представлены в порядке уменьшения серьезности. Кроме того, соответствующая категория частоты для каждой нежелательной лекарственной реакции основана на следующем соглашении (CIOMS III): Очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>нечасто</i>	Анемия

<i>очень редко</i>	Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>очень редко</i>	Анафилактоидные реакции (включая ангионевротический отек, кожную и системную красную волчанку)
<i>неизвестно</i>	Анафилактическая реакция, реакции по типу сывороточной болезни (включая сыпь, зуд, крапивницу, отеки, артралгии, лихорадку и лимфаденопатию)
Нарушения со стороны психики	
<i>часто</i>	Депрессия
<i>нечасто</i>	Тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>очень часто</i>	Головная боль
<i>часто</i>	Дисгевзия*, включая агевзию*, головокружение
<i>нечасто</i>	Парестезия и гипестезия
<i>неизвестно</i>	Аносмия, включая постоянную аносмию, гипосмию
Нарушения со стороны органов зрения	
<i>часто</i>	Нарушение зрения
<i>неизвестно</i>	Нарушение четкости зрения, снижение остроты зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
<i>очень редко</i>	Шум в ушах
<i>неизвестно</i>	Гипоакузия, нарушение слуха
Нарушения со стороны сосудов	
<i>неизвестно</i>	Васкулит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>очень часто</i>	Желудочно-кишечные симптомы (вздутие живота, снижение аппетита, диспепсия, тошнота, умеренная боль в животе, диарея).
<i>нечасто</i>	Потеря массы тела. Зарегистрировано снижение потребления пищи, приводящих к значительной потере веса
<i>неизвестно</i>	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>редко</i>	Печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, холестаза, повышение активности печеночных ферментов (см. раздел 4.4 Предупреждения и

	меры предосторожности при применении).
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
<i>очень часто</i>	Сыпь, крапивница
<i>нечасто</i>	Реакция 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. Алоpecia.
<i>неизвестно</i>	Лекарственная сыпь сопровождаемая эозинофилией и системными симптомами
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	
<i>очень часто</i>	Реакции со стороны опорно-двигательного аппарата (артралгия, миалгия)
<i>неизвестно</i>	Рабдомиолиз
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
<i>очень часто</i>	Лихорадка
<i>часто</i>	Утомляемость
<i>нечасто</i>	Гриппоподобное состояние
Исследования	
<i>нечасто</i>	Снижение массы тела**
<i>неизвестно</i>	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови.

*Гипогевзия, включая агевзию, которая обычно проходит в течение нескольких недель после отмены препарата. Сообщалось об отдельных случаях длительной гипогевзии.

** Снижение массы тела вторично по отношению к дисгевзии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Исходя из наблюдаемых нежелательных эффектов у человека, основными симптомами острой передозировки, вероятно, будут желудочно-кишечные, например тошнота или рвота. Может потребоваться промывание желудка и/или симптоматическое поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи. Противогрибковые препараты для системного применения. Тербинафин.

Код АТХ D01BA02

Тербинафин — это аллиламин, обладающий широким спектром противогрибковой активности. В низких концентрациях тербинафин обладает фунгицидным действием против дерматофитов, плесневых грибов и некоторых диморфных грибов. Активность по отношению к дрожжеподобным грибам является фунгицидной или фунгистатической в зависимости от вида.

Тербинафин специфически влияет на биосинтез стеролов грибов на ранней стадии. Это приводит к дефициту эргостерола и внутриклеточному накоплению сквалена, что приводит к гибели клеток грибов. Тербинафин действует путем ингибирования скваленэпоксидазы в клеточной мембране грибов.

Фермент скваленэпоксидаза не связан с системой цитохрома P-450.

Эффективность при микозе волосистой части головы пока не установлена.

Пероральный тербинафин неэффективен при отрубевидном лишае.

Клиническая эффективность и безопасность

Онихомикоз

Эффективность таблеток тербинафина при лечении онихомикоза на руках и ногах была проиллюстрирована в трех плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проводимых в США/Канаде (SFD301, SF5 и SF1508).

Результаты первого исследования с участием пациентов с поражением ногтей пальцев ног, оцениваемые через 48 недель (12 недель лечения с последующим 36-недельным периодом наблюдения после завершения терапии), свидетельствовали о микологическом излечении у 70% пациентов, которое определялось как одновременный отрицательный результат пробы с КОН и отсутствие роста в посевах. У 59% пациентов лечение было эффективным (микологическое выздоровление и отсутствие поражения ногтей или >5 мм роста непораженного ногтя); у 38% пациентов отмечено микологическое излечение и клиническое выздоровление (0% пораженных ногтей).

Во втором исследовании, проведенном на пациентах с онихомикозом пальцев ног, вызванным дерматофитами (также проводился посев на не-дерматофиты), была продемонстрирована аналогичная эффективность лечения в отношении дерматофитов. Патогенная роль не-дерматофитов, высеваемых при наличии дерматофитного онихомикоза, не была установлена. Клиническая значимость этой ассоциации неизвестна.

Результаты исследования на больных с поражением ногтей пальцев рук, оцениваемые через 24 недели (6 недель лечения с последующим 18-недельным периодом наблюдения после завершения терапии), свидетельствовали о микологическом излечении у 79% пациентов, эффективном лечении у 75% пациентов, микологическом излечении и клиническом выздоровлении у 59% пациентов.

Среднее время до успешного излечения онихомикоза составило около 10 месяцев в первом исследовании, посвященном поражению ногтей пальцев ног, и 4 месяца в исследовании, в котором изучалось поражение ногтей пальцев рук. В первом исследовании у пациентов, обследованных минимум через 6 месяцев после достижения клинического выздоровления и не менее чем через 1 год после окончания лечения тербинафином, частота клинических рецидивов инфекции составила около 15%.

Грибковые инфекции кожи (дерматомикозы туловища, паховой области и стоп), а также дрожжевые инфекции кожи, вызываемые грибами рода Candida (например, Candida albicans) – в тех случаях, когда локализация, выраженность или

распространенность инфекции обуславливают целесообразность пероральной терапии

В трех контролируемых двойных слепых рандомизированных многоцентровых исследованиях 5 OR (4-недельное исследование), 6-7 OR (4-недельное исследование) и 11-21 OR (6-недельное исследование) оценивалась эффективность и безопасность таблеток тербинафина при лечении дерматомикоза гладкой кожи туловища и паховой области.

В двух двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (5OR, 6-7OR) оценивалась эффективность тербинафина в дозе 125 мг 2 раза в сутки у пациентов с диагнозом «дерматомикоз туловища/паховой области». В этих исследованиях участвовали пациенты, рандомизированные в группы приема тербинафина (46) и плацебо (49 человек). Данные группы существенно не различались по демографическим показателям и анамнезу внутри группы. Через 4 недели лечения и при последующем наблюдении проводилась оценка эффективности: на основании отрицательных результатов микологических исследований и уменьшения выраженности клинических симптомов. В обоих исследованиях в конце лечения и при последующем наблюдении была подтверждена минимальная эффективность лечения у пациентов, получавших плацебо, по сравнению со значительной эффективностью перорального приема тербинафина.

Третье исследование (11-21OR), рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое, продолжительностью 6 недель, было направлено на оценку эффективности и безопасности лечения тербинафином в дозе 125 мг 2 раза в сутки в сравнении с гризеофульвином в дозе 250 мг 2 раза в сутки. В анализ эффективности было включено 126 пациентов из каждой группы. Результаты этого исследования характеризовались высокой частотой микологического излечения, уменьшения выраженности признаков и симптомов в группе, получавшей тербинафин. При этом общая эффективность в конце лечения и в периоде наблюдения при приеме тербинафина в дозе 125 мг 2 раза в сутки была выше (93-94%), чем при лечении препаратом сравнения (86-87%).

Таким образом, в указанных выше исследованиях по оценке эффективности приема тербинафина в дозе 125 мг 2 раза в сутки в течение 4-6 недель было подтверждено статистически значимое превосходство исследуемого препарата над плацебо и представленным на рынке препаратом для лечения эпидермофитии туловища/паху гризеофульвином.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом 4-недельном исследовании SF 00438 лечение тербинафином в дозе 125 мг 2 раза в сутки сравнивалось с приемом плацебо при каждом кандидозе. В каждую группу лечения было рандомизировано по 22 пациента, у 19 из которых в конце лечения был проведен микологический анализ. Среди проанализированных пациентов микологическое излечение было подтверждено у 29% пациентов, получавших тербинафин, и 17% пациентов группы плацебо. Кроме того, у 67% пациентов, получавших тербинафин, в конце периода наблюдения был отмечен отрицательный результат микологического анализа. Учитывая представленные выше показатели частоты излечения, минимальная продолжительность лечения тербинафином должна составлять 2 недели, однако примерно половине пациентов для выздоровления потребуется 3-4 недели лечения.

В двух двойных слепых, контролируемых исследованиях проводилась оценка эффективности приема тербинафина в дозе 125 мг 2 раза в сутки, в сравнении с плацебо (39-40OR) или приемом гризеофульвина в дозе 125 мг 2 раза в сутки (20OR), в отношении лечения грибковой инфекции стопы. В обоих исследованиях участвовали пациенты с хроническими, рецидивирующими инфекциями. В исследовании 39-40OR у 65% пациентов, получавших тербинафин, было отмечено микологическое излечение в период наблюдения, в то время как в группе плацебо случаев выздоровления не было. Результаты исследования 20OR показали, что терапия тербинафином была высоко эффективна: частота излечения в периоде наблюдения после 6 недель лечения

составила 88% по сравнению с 45% в группе гризеофульвина. Через 10 месяцев наблюдения у пациентов, получавших тербинафин, частота выздоровления составила 94%, у пациентов, получавших гризеофульвин – 30%.

Таблица 1. Основные исследования эффективности по показаниям эпидермофития туловища/паховой области, эпидермофития стоп, инфекции, вызванные грибами Candida

Иссл едова ние	Тип	Препарат	Коли честв о оцене нных пацие нтов	Паци енты, выбы вшие из иссле дован ия	Отрицательн ый микологичес кий результат (%)		Клинически е результаты	
					Окон чание лечен ия	Наб люд ение	Окон чание лечен ия	Наб люд ение
5OR	4-недельное, двойное слепое/ плацебо- контролируе мое	Тербинафин 125 мг два раза в сутки Плацебо	13	4	64	89	54	62
			15	2	0	0	0	0
6- 7OR	4-недельное, двойное слепое/ плацебо- контролируе мое	Тербинафин 125 мг два раза в сутки Плацебо	33	8	97	97	85	91
			34	6	29	36	12	12
11- 21OR	6-недельное, двойное слепое/ гризеофульв ин- контролируе мое	Тербинафин 125 мг два раза в сутки Гризеофульвин 250 мг два раза в сутки	126	13	95	100	93	94
			126	16	88	94	87	86
SF 00438	2-недельное, двойное слепое/ плацебо- контролируе мое	Тербинафин 125 мг два раза в сутки Плацебо	19	3	29	67	11	47
			19	3	17	47	11	11
39- 40OR	6-недельное, двойное слепое/ плацебо- контролируе мое	Тербинафин 125 мг два раза в сутки Плацебо	23	3	68	77	59	65
			18	6	13	0	0	0
20OR	6-недельное, двойное слепое/ гризеофульв ин-	Тербинафин 125 мг два раза в сутки Гризеофульвин 250 мг два раза в	16	2	94	100	75	88
			12	6	27	55	27	45

	контролируе мое	сутки						
--	--------------------	-------	--	--	--	--	--	--

5.2 Фармакокинетические свойства

При приеме внутрь тербинафин хорошо всасывается (>70%) и биодоступность препарата в результате пресистемного метаболизма составляет приблизительно 50%. После приёма тербинафина внутрь в дозе 250 мг максимальная концентрация в плазме достигается через 1,5 часа и составляет 1.3 мкг/мл.

В равновесном состоянии (около 70% равновесного уровня достигалось через 28 дней), пиковая концентрация тербинафина была в среднем на 25% выше, а AUC в плазме увеличилась в 2,3 раза по сравнению с однократным введением дозы. От увеличения AUC в плазме можно рассчитать эффективный период полураспада ~ 30 часов. На биологическую доступность препарата может оказывать незначительное влияние приём пищи (увеличение AUC менее 20%), однако это не требует коррекции дозы препарата. Тербинафин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%), быстро проникает через дермальный слой кожи и концентрируется в липофильном роговом слое, проникает в секрет сальных желез, что приводит к созданию высоких концентраций в волосяных фолликулах, волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластинки в первые несколько недель после начала лечения препаратом.

Тербинафин быстро и интенсивно метаболизируется по крайней мере семью изоферментами CYP, при этом основной вклад вносят CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. В результате биотрансформации образуются метаболиты, не обладающие противогрибковой активностью, которые выводятся преимущественно с мочой.

Клинически значимых возрастных изменений фармакокинетики не наблюдалось. Прием повторных доз с частым исследованием образцов крови показал, что концентрация в плазме снижается трехфазно с окончательным периодом полувыведения примерно в 16,5 дней.

Исследования фармакокинетики однократной дозы у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) или с существующими заболеваниями печени показали, что клиренс тербинафина может снижаться примерно на 50%.

5.3. Данные доклинической безопасности

В долгосрочных исследованиях (до 1 года) на крысах и собаках не наблюдалось выраженных токсических эффектов ни у одного из видов при пероральном приеме около 100 мг/кг в день. При высоких пероральных дозах печень и, возможно, также почки были идентифицированы как потенциальные органы-мишени.

В двухлетнем исследовании канцерогенности при пероральном приеме доз 130 (мужского пола) и 156 (женского пола) мг/кг в день на мышах, не было обнаружено новообразований или других аномальных результатов. В ходе двухлетнего исследования канцерогенности при пероральном приеме на крысах у самцов наблюдалась повышенная частота опухолей печени при самой высокой дозировке 69 мг/кг в день. Было показано, что изменения, которые могут быть связаны с пролиферацией пероксисом, являются видоспецифичными, поскольку они не наблюдались в исследованиях канцерогенности на мышах, собаках или обезьянах.

Во время исследований высоких доз на обезьянах наблюдались нарушения рефракции в сетчатке при более высоких дозах (уровень нетоксического эффекта 50 мг/кг). Эти нарушения были связаны с присутствием метаболита тербинафина в тканях глаза и исчезали после отмены препарата. Они не были связаны с гистологическими изменениями.

В 8-недельном исследовании на молодых крысах доза, не вызывающая токсических эффектов (NTEL) при пероральном приеме была определена как примерно 100 мг/кг/сутки, с единственным отклонением – незначительным увеличением массы печени. Тогда как у достигших зрелости собак при введении тербинафина в дозах выше 100 мг/кг/сутки (показатели AUC примерно в 13 (самцы) и 6 раз (самки) выше, чем у молодых особей) отмечены нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), включая единичные эпизоды судорог. Аналогичные результаты отмечены при системном воздействии в высоких дозах при внутривенном введении тербинафина взрослым крысам или обезьянам.

Стандартный набор тестов на генотоксичность *in vitro* и *in vivo* не выявил признаков мутагенного или кластогенного потенциала. В исследованиях, проведенных на крысах и кроликах, негативного воздействия на фертильность или другие параметры репродукции, не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гидроксипропилметилцеллюлоза 15 ср

Натрия кроскармеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая РН 101

Целлюлоза микрокристаллическая РН 102

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неизвестно

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 1 или 2 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона с голограммой фирмы-производителя.

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

Не применимо

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО
УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№016316

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 14.07.2010

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 13.06.2016

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте
<http://www.ndda.kz>