ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕРБІНАФІН

(TERBINAFIN)

Склад:

діюча речовина: terbinafin;

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду (у перерахунку на тербінафін) 250 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; поліетиленгліколь-1500; натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: цільні правильні, круглі циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі, краї поверхонь скошені, з рискою для поділу, білого з жовтуватим відтінком кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові препарати для системного застосування.

Код АТХ D01B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тербінафін є аліламіном, який має широкий спектр дії проти грибкових інфекцій шкіри, волосся і нігтів, спричинених такими дерматофітами, як *Trichophyton* (наприклад, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (наприклад, *Microsporum canis*), *Epidermophyton floccosum* і дріжджові гриби роду *Candida* (наприклад, *Candida albicans*) та *Pityrosporum*. У низьких концентраціях тербінафін чинить фунгіцидну дію щодо дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів. Активність щодо дріжджових грибів залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.

Тербінафін специфічно спричиняє ранній етап біосинтезу стеринів у клітині гриба. Це призводить до дефіциту ергостеролу і до внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричиняє загибель клітини гриба. Дія тербінафіну здійснюється шляхом інгібування ферменту скваленепоксидази у клітинній мембрані гриба. Цей фермент не належить до системи цитохрому Р450.

При застосуванні внутрішньо препарат накопичується у шкірі, волоссі і нігтях у концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію.

Фармакокінетика.

Після перорального введення з урахуванням метаболізму після першого проходження через печінку тербінафін добре абсорбується (> 70 %), а абсолютна біодоступність тербінафіну становить приблизно 50 %. Разова пероральна доза 250 мг тербінафіну показала середнє значення максимальних концентрацій (C_{max}) у плазмі крові 1,3 мкг/мл через 1,5 години після прийому.

За умов стабільного стану порівняно з разовою дозою C_{max} тербінафіну була у середньому на 25 % вища, а площа під кривою «концентрація-час» (AUC) плазми крові збільшилася в 2,3 раза. На основі зростання AUC у плазмі крові можна вирахувати ефективний період напіввиведення ~30 годин. Їжа мало впливає на біодоступність тербінафіну (підвищення AUC приблизно на 20 %), що не потребує коригування дози.

Тербінафін активно зв’язується з протеїнами плазми крові (99 %). Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі. Тербінафін також виділяється у шкірному салі і досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі. Доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії.

Тербінафін швидко метаболізується за участю не менше 7 ізоферментів цитохрому Р450, при цьому основну роль відіграють ізоферменти CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19. Не виявлено змін рівноважної концентрації Тербінафіну в плазмі крові залежно від віку, але у пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки може бути сповільнена швидкість виведення препарату, що призводить до вищих концентрацій тербінафіну в крові.

Внаслідок біотрансформації тербінафіну утворюються метаболіти, що не мають протигрибкової активності і виводяться переважно із сечею.

Фармакокінетичні дослідження разової дози у пацієнтів із нирковим ураженням (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) або з раніше існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну може знизитися приблизно на 50 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Грибкові інфекції шкіри і нігтів, спричинені *Trichophyton* (наприклад, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* та *Epidermophyton floccosum.*

1. Тербінафін для перорального застосування показаний для лікування стригучого лишаю (трихофітія гладкої шкіри, трихофітія промежини і дерматофітія стоп) у тих випадках, коли

локалізація ураження, вираженість або поширеність інфекції зумовлюють доцільність пероральної терапії.

2. Тербінафін для перорального застосування показаний для лікування оніхомікозу.

Протипоказання.

Гіперчутливість до тербінафіну або до допоміжних речовин препарату.

Гострі або хронічні захворювання печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику тербінафіну

У метаболізмі тербінафіну беруть участь ізоферменти цитохрому Р450 (CYP450). Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індукують ці ферменти, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром Р450. У разі необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Тербінафіну потрібно коригувати відповідним чином.

Інгібітори ферментів

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 % та підвищував AUC на 34 %.

Флуконазол (інгібітор CYP3A4 та CYP2C9) збільшував показники C_{max} і AUC тербінафіну на 52 % і 69 % відповідно. Таке ж збільшення показників може спостерігатися при одночасному застосуванні з тербінафіном препаратів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як азольні фунгіциди, макролідні антибіотики або аміодарон.

Індуктори ферментів

Рифампіцин (індуктор CYP3A4) збільшував кліренс тербінафіну на 100 %. Показники AUC і C_{max} знижувалися на 50 % і 45 % відповідно.

Вплив тербінафіну на фармакокінетику інших лікарських засобів

Субстрати CYP2D6: дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін пригнічує CYP2D6. Такі результати більше стосуються субстанцій, які переважно метаболізуються за участю цього ферменту, особливо якщо вони мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Особливості застосування»). Це, наприклад, деякі препарати таких класів: трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу B.

Тербінафін зменшував кліренс дезипраміну на 82 %, а AUC збільшував у 5 разів.

У швидких метаболізаторів CYP2D6 тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/декстрорфану в сечі у середньому в 16−97 разів. Це свідчить про те, що тербінафін уповільнює метаболізм субстратів CYP2D6 у швидких метаболізаторів CYP2D6

(«екстенсивних метаболізаторів»), тобто метаболізм у цих пацієнтів максимально відповідає метаболізму у повільних метаболізаторів (а саме «слабких метаболізаторів»).

Субстрати інших ферментів CYP450. Результати досліджень, проведених *in vitro* та за участю здорових добровольців, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу більшості препаратів, які метаболізуються за участю інших ізоформ системи цитохрому Р450 (наприклад терфенадину, триазоламу або пероральних контрацептивів).

Інші метаболічні шляхи: тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 % (зменшення AUC на 13 %).

Можливість взаємодії між тербінафіном і антикоагулянтами, що зазвичай призначають, не вивчалася. Під час дослідження з варфарином жодних взаємодій не спостерігалося.

Під час клінічних досліджень відповідного впливу на фармакокінетику котримоксазолу (триметоприму та сульфаметоксазолу), дигоксину, флуконазолу, феназону, теофіліну або зидовудину не виявлено.

Особливості застосування.

Тербінафін для перорального застосування слід застосовувати лише тоді, коли місцеве застосування препарату неможливе.

Функція печінки

Препарат Тербінафін у таблетках протипоказаний для застосовування пацієнтам з хронічним або гострим захворюванням печінки. Перед призначенням препарату необхідно оцінити всі існуючі захворювання печінки. Принаймні слід визначити вихідні рівні АЛТ [аланінамінотрансферази] та АСТ [аспартатамінотрансферази] для подальшого порівняння їх зі значеннями, які будуть отримані під час лікування. У пацієнтів із уже існуючими захворюваннями печінки кліренс тербінафіну може знижуватись приблизно на 50 %.

Гепатотоксичність може спостерігатися у пацієнтів із захворюванням печінки в анамнезі та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4−6 тижнів лікування). Застосування препарату слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали Тербінафін у таблетках, дуже рідко були зареєстровані випадки серйозної печінкової недостатності (деякі з них мали летальний наслідок або потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнтів, які приймають Тербінафін, слід попередити про те, що потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як постійна нудота, втрата апетиту, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, болі у верхній правій частині живота, темний колір сечі чи знебарвлені випорожнення. Пацієнти з цими симптомами повинні припинити застосування тербінафіну перорально, а функцію печінки пацієнта потрібно негайно оцінити.

Реакції гіперчутливості / серйозні шкірні реакції

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами [DRESS-синдром]) у пацієнтів, які отримували тербінафін у таблетках. Як і шкірні реакції та еозинофілія, DRESS-синдром може охоплювати один або кілька органів, спричиняючи гепатит, інтерстиціальний нефрит, інтерстиціальний пневмоніт, міокардит, перикардит. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі або інших можливих симптомів гіперчутливості лікування Тербінафіном у таблетках потрібно припинити.

Червоний вовчак / псоріаз

Тербінафін слід застосовувати з обережністю пацієнтам із псоріазом чи шкірним або системним червоним вовчаком, оскільки у постмаркетинговий період надходили повідомлення про випадки загострення цих захворювань.

Гематологічні ефекти

Дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які отримували Тербінафін в таблетках. Необхідно оцінити причину виникнення будь-якої патологічної зміни з боку крові у пацієнтів і розглянути питання щодо можливої зміни режиму лікування, у тому числі переривання лікування препаратом Тербінафін у таблетках.

Ниркова функція

Застосування Тербінафіну в таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв або рівень креатиніну в сироватці крові більше 300 мкмоль/л) не було вивчено належним чином і тому не рекомендується.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін є інгібітором печінкового ферменту CYP2D6. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, якщо вони одночасно застосовують препарати, які метаболізуються переважно за участю ферменту CYP2D6 (наприклад трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу B), особливо якщо ці препарати мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини

Вміст натрію в одній таблетці цього лікарського засобу становить менше 1 ммоль (23 мг), тобто він практично вільний від натрію.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати хворим зі спадковою непереносністю галактози, дефіцитом лактази або із глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах показали, що ризик для плода відсутній, однак контрольовані клінічні дослідження за участю вагітних жінок не проводилися. Клінічний

досвід застосування Тербінафіну вагітним жінкам дуже обмежений, тому Тербінафін не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків явної необхідності.

Незначна кількість тербінафіну проникає у грудне молоко, і тому жінки, які годують груддю, не повинні отримувати лікування Тербінафіном.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Відповідні дослідження не проводилися. Пацієнтам, у яких з'являються такі небажані ефекти лікарського засобу, як запаморочення та порушення зору (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки потрібно ковтати, запиваючи водою, бажано в один і той же час доби. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

Дорослим призначають по 1 таблетці 250 мг 1 раз на добу.

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання. Слід стежити за тим, щоб лікування було проведене протягом належного часу. Невідповідна тривалість лікування та/або нерегулярне застосування препарату може призвести до рецидиву інфекції. Слід дотримуватися правил особистої гігієни, щоб запобігти повторному інфікуванню (з нижньої білизни, шкарпеток, взуття тощо).

Рекомендована тривалість лікування:

· дерматофітія стоп (міжпальцева, підошовна/типу «мокасини») — 2−6 тижнів;

· трихофітія гладкої шкіри — 4 тижні;

· трихофітія промежини — від 2 до 4 тижнів;

· шкірний кандидоз — від 2 до 4 тижнів;

· трихофітія волосистої частини голови — 4 тижні;

· оніхомікоз, спричинений дерматофітами — 6−12 тижнів. Більш тривале лікування може бути потрібне пацієнтам із повільним ростом нігтів.

Інфекції нігтів: у більшості випадків достатньо 6 тижнів лікування.

Інфекції великого пальця ноги: у більшості випадків достатньо 12 тижнів лікування.

У разі грибкових інфекцій нігтів клінічний ефект настає зазвичай через кілька місяців після мікологічного лікування. Це пов'язано з відростанням здорового нігтя.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції печінки. Тербінафін у таблетках протипоказаний пацієнтам із хронічним або гострим захворюванням печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Застосування Тербінафіну в таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі хворих.

Пацієнти літнього віку. Доказів того, що пацієнти літнього віку вимагають застосування доз препарату, які відрізняються від таких для пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при застосуванні препарату слід взяти до уваги можливість порушення функції печінки або нирок.

Процедура у разі пропуску прийому дози

Якщо пацієнт забув прийняти чергову дозу, наступну дозу слід прийняти якомога швидше, як тільки він про це згадає. Однак, враховуючи фармакокінетичні властивості тербінафіну, пропущену дозу не слід приймати, якщо інтервал між прийомом пропущеної дози і прийомом наступної дози становить менше 4 годин.

Діти.

Дані щодо застосування лікарського засобу дітям обмежені, тому його не рекомендується призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Відомо про декілька випадків передозування (прийом внутрішньо до 5 г тербінафіну). При цьому відмічалися головний біль, нудота, біль в епігастрії і запаморочення.

У разі передозування рекомендується, насамперед, виведення препарату за допомогою активованого вугілля і, якщо потрібно, застосування симптоматичної підтримувальної терапії.

Побічні реакції.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію:

дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, ≤ 1/10); нечасто (≥ 1/1000, ≤ 1/100); рідко (≥ 1/10000, ≤ 1/1000); дуже рідко (≤ 1/10000), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи	
Нечасто	Анемія.
Дуже рідко	Нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія.
Розлади з боку імунної системи	
Дуже рідко	Анафілактоїдні реакції (зокрема набряк Квінке), прогресування та загострення шкірного і системного червоного вовчака.

Частота невідома	Анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби (зокрема висипання, свербіж, кропив’янка, набряк, артралгія, гарячка та набряк лімфовузлів).
Розлади метаболізму та харчування	
Дуже часто	Втрата апетиту.
Нечасто	Втрата маси тіла (внаслідок дисгевзії). Повідомлялося про окремі тяжкі випадки зменшення вживання їжі, що призводило до значної втрати маси тіла.
Психічні розлади	
Часто	Депресія.
Нечасто	Неспокій.
Розлади з боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль.
Часто	Запаморочення, дисгевзія аж до втрати смаку. Порушення відчуття смаку, у тому числі втрата смаку, — зазвичай відновлюється після припинення прийому лікарського засобу.
Нечасто	Парестезія, гіпестезія.
Дуже рідко	Стійка дисгевзія.
Частота невідома	Гіпосмія, аносмія, включаючи постійну аносмію.
Розлади з боку органів зору	
Часто	Порушення зору.
Частота невідома	Нечіткий зір, зниження гостроти зору.
Розлади з боку органів слуху та рівноваги	
Нечасто	Шум у вухах.
Частота невідома	Туговухість.
Розлади з боку судин	
Частота невідома	Васкуліт.
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто	Відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, помірний біль у ділянці живота, діарея.
Частота невідома	Панкреатит.
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Рідко	Печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестаз і гепатит (включаючи випадки печінкової недостатності з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки, — див. розділ «Особливості застосування»).
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже часто	Висипання, кропив’янка.
Нечасто	Фоточутливість.
Дуже рідко	Алопеція, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, токсикодермія, ексфоліативний та бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, синдром Лаєлла (токсичний епідермальний некроліз), гострий генералізований екзантематозний пустульоз.
Частота невідома	Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами.
Розлади з боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	
Дуже часто	Артралгія, міалгія.
Частота невідома	Рабдоміоліз, підвищення рівня креатинфосфокінази.
Загальні розлади та реакції у місці введення	
Часто	Виснаженість.
Нечасто	Гарячка.

Частота невідома	Грипоподібні захворювання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.