

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

скваленоксидази у клітинній мембрані гриба. Цей фермент не належить до системи цитохрому P450.

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 P450, 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 лишая (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 тербінафін

Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений препаратами, що індують метаболізм, і може бути знижений препаратами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності супутнього лікування такими препаратами дозування Тербінафіну потрібно коригувати.

Лікарські засоби, що можуть знизити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

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

Лікарські засоби, що можуть збільшити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 %.

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

Вплив тербінафіну на інші лікарські засоби

Результати досліджень, проведених *in vitro* і на здорових добровольцях, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу препаратів, які метаболізуються за участю системи цитохрому P450 (наприклад, терфенадину, триазоламу, толбутаміду або пероральних контрацептивів), за винятком тих препаратів, які метаболізуються за участю CYP2D6.

Субстрати CYP2D6

Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін пригнічує CYP2D6-опосередкований метаболізм. Такі результати більше стосуються субстанцій, які переважно метаболізуються за участю цього ферменту, особливо якщо вони мають вузький терапевтичний діапазон. Ці дані можуть бути клінічно важливими для пацієнтів, які отримують препарати таких класів: трициклічні антидепресанти, β -блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення

серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1А, 1В та 1С) або інгібітори моноаміноксидази типу В.

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

У швидких метаболізаторів СYP2D6 тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/декстрорфану в сечі у середньому в 16-97 разів. Це свідчить про те, що тербінафін уповільнює метаболізм субстратів СYP2D6 у швидких метаболізаторів СYP2D6 («екстенсивних метаболізаторів»), тобто метаболізм у цих пацієнтів максимально відповідає метаболізму у повільних метаболізаторів (а саме «слабких метаболізаторів»).

Інші метаболічні шляхи

Тербінафін збільшує кліренс циклоспорину на 15 % (зменшення АUC на 13 %).

Тербінафін не впливає на кліренс антипірину або дигоксину.

Жодного впливу тербінафіну на фармакокінетику флуконазолу не спостерігалось. До того ж не спостерігалось жодної клінічно значущої взаємодії між тербінафіном та одночасно застосовуваними лікарськими засобами з можливим потенціалом взаємодії, такими як котримоксазол (триметоприм і сульфаметоксазол), зидовудин або теофілін.

Були зареєстровані деякі випадки порушення менструального циклу (міжменструальна кровотеча і нерегулярний менструальний цикл) у пацієнок, які приймали тербінафін одночасно з пероральними контрацептивами, хоча частота цих порушень залишається в межах частоти побічних реакцій у пацієнтів, які приймають тільки пероральні контрацептиви.

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може підвищити тербінафін

У процесі досліджень за участю здорових добровольців, у яких процеси метаболізму декстрометорфану (протикашльового препарату і маркерного субстрату СYP2D6) проходили швидко, тербінафін збільшував коефіцієнт метаболічної взаємодії декстрометорфану/декстрорфану в сечі у середньому в 16-97 разів. Таким чином, застосування тербінафіну може призводити до зміни статусу швидких метаболізаторів СYP2D6 на статус повільних метаболізаторів.

У пацієнок, які одночасно приймали Тербінафін і пероральні контрацептиви, у деяких випадках відмічалася нерегулярність менструального циклу, хоча частота цих порушень залишалась у межах величин, що спостерігалися при ізольованому застосуванні оральних контрацептивів.

Тербінафін може підвищити вплив або плазмові концентрації таких лікарських засобів:
кофеїн: тербінафін зменшує кліренс кофеїну, введеного внутрішньовенно, на 21 %. Тербінафін зменшує кліренс дезипраміну на 82 %.

Лікарські засоби, вплив або плазмові концентрації яких може знизити тербінафін:

тербінафін збільшував кліренс циклоспорину на 15 %.

У пацієнтів, які отримували тербінафін одночасно з варфарином, у рідкісних випадках були зареєстровані зміни показників міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та/або протромбінового часу.

Особливості застосування.

Функція печінки

Препарат Тербінафін у таблетках протипоказаний для застосування пацієнтам із хронічним або гострим захворюванням печінки. Перед призначенням препарату необхідно оцінити всі існуючі захворювання печінки. У пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки кліренс тербінафіну може знижуватися приблизно на 50 %.

Гепатотоксичність може зустрічатись 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 потребували пересадження печінки або мали летальний наслідок). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок із прийомом тербінафіну у таблетках був сумнівним.

Пацієнтів, які приймають Тербінафін, потрібно попередити про необхідність негайно повідомити лікаря про будь-які прояви нез'ясованої постійної нудоти, анорексії, втоми, блювання, болю у правому верхньому відділі черевної порожнини, жовтяниці, темної сечі або випорожнення світлого кольору, свербіж. Пацієнти з цими симптомами повинні припинити застосування Тербінафіну, а функцію печінки їх слід негайно оцінити.

Порушення смаку

При застосуванні тербінафіну повідомляли про порушення смаку та втрату смаку. Це може призвести до погіршення апетиту, втрати маси тіла, занепокоєння та депресивних симптомів. Якщо виникають симптоми порушення смаку, прийом препарату необхідно припинити.

Порушення нюху

Також повідомлялося про порушення та втрату нюху. Ці порушення можуть зникати після припинення терапії, але також можуть бути подовженими (більше 1 року) або постійними. Якщо спостерігається порушення нюху, застосування препарату слід припинити.

Депресивні симптоми

Протягом лікування препаратом можуть виникнути депресивні симптоми, що може потребувати лікування.

Гематологічні ефекти

Дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку системи крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які приймали тербінафін у таблетках. У випадку будь-якої патологічної зміни крові у пацієнтів, які застосовували тербінафін, слід рекомендувати можливу зміну медикаментозного лікування, включаючи припинення прийому препарату.

Дерматологічні ефекти

Дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) у пацієнтів, які приймали тербінафіну гідрохлорид у таблетках. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі лікування тербінафіном потрібно припинити.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із псоріазом або шкірним чи системним червоним вовчаком, оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення цих захворювань.

Дослідження фармакокінетики одноразової дози препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну може бути скорочений приблизно на 50 %.

Ниркова функція

Застосування тербінафіну пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв або рівень креатиніну в сироватці крові більше 300 мкмоль/л) не було вивчено належним чином, тому не рекомендується.

Загальні

Слід дотримуватися правил особистої гігієни для попередження реінфекції (з інфікованої нижньої білизни, шкарпеток, взуття тощо).

Препарат містить лактози моногідрат, тому хворим із непереносимістю галактози, лактозною недостатністю або порушенням усмоктування глюкози-галактози препарат застосовують з обережністю.

Взаємодії

Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін є інгібітором ферменту CYP2D6. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, якщо вони одночасно застосовують препарати, які метаболізуються переважно за участю ферменту CYP2D6 (наприклад, трициклічні антидепресанти, β -блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) або інгібітори моноаміноксидази типу В), особливо якщо ці препарати мають вузький терапевтичний діапазон.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Проведені на тваринах дослідження щодо токсичного впливу тербінафіну на плід та фертильність не виявили небажаних явищ.

Клінічний досвід застосування тербінафіну вагітним обмежений. У період вагітності препарат можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Тербінафін проникає у грудне молоко, тому у разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

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

Даних про вплив тербінафіну на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами немає. Однак, якщо у пацієнтів виникає запаморочення як небажаний ефект на застосування препарату, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо.

Дорослі

250 мг 1 раз на добу.

Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання.

Діти

Огляд даних щодо безпеки перорального застосування тербінафіну дітям показав, що профіль небажаних явищ у дітей подібний до такого у дорослих. Доказів появи будь-яких нових, незвичних або більш тяжких реакцій, ніж ті, що були відзначені у дорослих пацієнтів, немає. Проте, оскільки дотепер дані щодо застосування препарату, як і раніше, обмежені, його застосування не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

Інфекції шкіри

Рекомендована тривалість лікування:

- дерматофітія стоп (міжпальцева, підошова/типу «мокасини») - 2-6 тижнів;
- трихофітія гладкої шкіри - 4 тижні;
- трихофітія промежини - 2-4 тижні;
- шкірний кандидоз - 2-4 тижні.

Повне зникнення симптомів інфекції може настати лише через декілька тижнів після виявлення відсутності збудників за допомогою лабораторного контролю.

Інфекції волосистої частини голови

Рекомендована тривалість лікування у разі грибкового ураження волосистої частини голови - 4 тижні.

Грибкове ураження волосистої частини голови спостерігається переважно у дітей.

Онїхомікоз

Тривалість лікування для більшості пацієнтів – від 6 тижнів до 3 місяців. Періоди лікування тривалістю менше 3 місяців можна передбачувати для пацієнтів з ураженням нігтів на пальцях рук, нігтів на пальцях ніг, крім великого пальця, або для пацієнтів молодшого віку. При лікуванні уражень нігтів на пальцях ніг зазвичай достатньо 3 місяців, хоча для деяких пацієнтів може бути необхідним лікування тривалістю 6 місяців або довше. Пацієнтів, яким необхідне більш тривале лікування, можна визначити за зниженою швидкістю росту нігтів протягом перших тижнів лікування.

Повне зникнення симптомів інфекції може настати лише через декілька тижнів після виявлення відсутності збудників за допомогою лабораторного контролю. Це пов'язано з відростанням здорового нігтя.

Особливі популяції

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Тербінафін у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам із хронічним або активним захворюванням печінки.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Застосування тербінафіну у таблетках пацієнтам із порушеннями функції нирок не було належним чином вивчено, тому не рекомендується цій групі хворих.

Пацієнти літнього віку

Доказів того, що для пацієнтів літнього віку потрібно змінювати дозу препарату або що у них відмічаються побічні дії, які відрізняються від таких у 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.

Оскільки дотепер дані щодо застосування препарату дітям, як і раніше, обмежені, 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.

Лікування: виведення препарату насамперед за допомогою активованого вугілля та застосування у разі необхідності симптоматичної терапії.

Побічні реакції.

Тербінафін добре переноситься. Побічні реакції зазвичай слабо або помірно виражені та мають скороминущий характер.

З боку системи крові: нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія, анемія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції (включаючи ангіоневротичний набряк); шкірні та системні прояви червоного вовчака; анафілактична реакція; реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби (у т. ч. висипання, свербіж, кропив'янка, набряк, артралгія, гарячка та набряк лімфовузлів).

З боку психіки: депресія, неспокій.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення; дисгевзія аж до втрати смаку. Порухення відчуття смаку, включаючи втрату смакових відчуттів, що зазвичай відновлюються протягом кількох тижнів після припинення застосування препарату. Дуже рідко повідомлялося про тривале порушення смаку, що іноді призводить до зменшення вживання їжі та значної втрати маси тіла. Парестезія, гіпестезія, постійна дисгевзія; гіпосмія та аносія, у тому числі постійна аносія та гіпосмія.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго, шум у вухах, туговухість, порушення слуху.

З боку органів зору: порушення зору, нечіткий зір, зниження гостроти зору.

З боку травного тракту: шлунково-кишкові симптоми (відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, біль у ділянці живота, діарея), панкреатит.

Метаболічні порушення: зниження апетиту, втрата маси тіла (внаслідок дисгевзії). Повідомлялося про тяжкі окремі випадки зменшення вживання їжі, що призводило до значної втрати маси тіла.

З боку гепатобіліарної системи: випадки серйозних порушень функції печінки, у тому числі печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестази і гепатит. Якщо розвивається порушення функції печінки, лікування тербінафіном необхідно припинити. Дуже рідко надходили повідомлення про серйозну печінкову недостатність (деякі випадки з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали серйозні основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок із прийомом тербінафіну був сумнівним.

З боку шкіри: нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, кропив'янка), тяжкі шкірні реакції (наприклад, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість); алопеція; гострий генералізований екзантематозний пустульоз, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, втрата волосся, хоча причинно-наслідковий зв'язок не доведений. Висипання з еозинофілією та системними симптомами. Якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру, лікування препаратом необхідно припинити.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, міалгія, рабдоміоліз.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, нездужання, васкуліт, грипоподібні захворювання, пірексія.

Лабораторні показники: підвищений рівень креатинфосфокінази крові.

Інші небажані реакції на препарат, що були зареєстровані під час постмаркетингового дослідження на підставі спонтанних повідомлень.

Нижчезазначені небажані реакції на препарат були визначені на підставі постмаркетингових спонтанних реакцій та систематизуються за класами систем органів.

Оскільки повідомлення про ці реакції надходили на добровільній основі від пацієнтів, кількість яких невідома, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, реакції, подібні до сироваткової хвороби, реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції (у т. ч. анафілаксію).

З боку нервової системи: аносмія, у тому числі постійна аносмія, гіпосмія, гіпестезія, парестезія.

З боку органів зору: затуманення зору, зниження гостроти зору.

З боку судин: васкуліт.

З боку травного тракту: панкреатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання з еозинофілією та системними симптомами, ексфоліативний та бульозний дерматит.

З боку кістково-м'язової системи: рабдоміоліз.

Загальні розлади: грипоподібні захворювання.

Лабораторні показники: підвищений рівень креатинфосфокінази крові, зміни протромбінового часу (подовження, скорочення) у пацієнтів, які одночасно приймали варфарин.

-

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.

