



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
16.08.13 № 727
Реєстраційне посвідчення
№ UA/6688/01/01

Зміни внесено
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
19.05.14 № 340

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату **ТЕРБІНАФІН (TERBINAFIN)**

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить тербінафіну гідрохлорид (у перерахунку на тербінафін) 250 мг;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат; целюлоза мікрокристалічна; кремній діоксид колоїдний безводний; поліетиленгліколь – 1500; натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування.

Код АТС D01B A02.

Клінічні характеристики.

Показання. Грибкові інфекції шкіри і нігтів, спричинені *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporium 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.

Противпоказання. Гіперчутливість до тербінафіну чи допоміжних речовин препарату.

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 на сьогодні дані щодо застосування препарату, як і раніше, обмежені, його застосування не рекомендується цієї вікової категорії пацієнтів.

Інфекції шкіри

Рекомендована тривалість лікування:

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

Повне зникнення проявів інфекції і скарг, пов'язаних з нею, може настати лише через декілька тижнів після мікологічного вилікування.

Інфекції волосистої частини голови

Рекомендована тривалість лікування у разі грибового ураження волосистої частини голови – 4 тижні.

Грибкове ураження волосистої частини голови спостерігається переважно у дітей.

Оніхомікоз

Тривалість лікування для більшості пацієнтів – від 6 тижнів до 3 місяців. Періоди лікування тривалістю менше 3 місяців можна передбачувати для пацієнтів з ураженнями нігтів на пальцях рук, нігтів на пальцях ніг, крім великого пальця, або для пацієнтів молодшої 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 ознак і симптомів інфекції може і не настати через декілька тижнів після мікологічного вилікування.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Пацієнти з порушенням функції нирок

Застосування тербінафіну у таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі хворих.

Пацієнти літнього віку

Доказів того, що для пацієнтів літнього віку потрібно змінювати дозу препарату або що у них відзначаються 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.

Побічні реакції. Тербінафін добре переноситься. Побічні реакції зазвичай слабкі і помірно виражені та мають скороминущий характер.

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

З боку імунної системи: анафілактоїдні реакції (включаючи ангіоневротичний набряк); шкірні та системні прояви червоного вовчак; анафілактічні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби; трилоподібні захворювання.

Психічні порушення: депресія, тривога.

З боку нервової системи: головний біль; порушення відчуття смаку, включаючи втрату смакових відчуттів, що зазвичай відновлюються протягом кількох тижнів після припинення застосування препарату; довготривале порушення смакових відчуттів, що деколи призводить до споживання меншої кількості їжі та значної втрати маси тіла; запаморочення; парестезія та гіпестезія; аносмія, у тому числі постійна аносмія; гіпосмія.

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

З боку травного тракту: відчуття переповнення шлунка, втрата апетиту, диспепсія, нудота, легкий біль у животі, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: гепатобіліарна дисфункція, включаючи жовтяницю, холестази та гепатити; панкреатит; тяжка печінкова недостатність, яка інколи

закінчувалася летально або перебувала трансплантації печінки. У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали вже існуючі системні стани, а зв'язок із застосуванням тербінафіну був сумнівним.

Якщо розвивається порушення функції печінки, лікування препаратом необхідно припинити.

З боку шкіри: нетяжкі форми реакції шкіри (висипання, уртикарія), тяжкі шкірні реакції (наприклад синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість), гострий генералізований екзантематозний пустильоз, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, втрата волосся, хоча причинно-наслідковий зв'язок не доведений. Якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру, лікування препаратом необхідно припинити.

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

Загальні порушення: втома, нездужання, васкуліт, гіпертермія.

Лабораторні показники: підвищений рівень креатинфосфокінази крові.

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

Лікування: виведення препарату, в першу чергу, за допомогою активованого вугілля та у разі необхідності застосування симптоматичної терапії.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Клінічний досвід застосування Тербінафіну для лікування вагітних обмежений, у період вагітності препарат можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

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

Діти. Оскільки дотепер дані щодо застосування препарату дітям як і раніше обмежені, його не рекомендується призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Функція печінки: у пацієнтів, які приймали тербінафіну гідрохлорид у таблетках, дуже рідко були зареєстровані випадки тяжкої печінкової недостатності (деякі з них мали летальний наслідок або потребували пересадки печінки). У більшості випадків печінкової недостатності пацієнти мали тяжкі основні системні захворювання, а причинно-наслідковий зв'язок з прийомом тербінафіну гідрохлориду в таблетках був сумнівним.

Тербінафін не рекомендується пацієнтам із хронічним чи активним ураженням печінки. Перед призначенням Тербінафіну потрібно оцінити стан хворого з уже існуючим захворюванням печінки.

Гепатотоксичність можлива у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього. Пацієнтів, які приймають Тербінафін, потрібно попередити про необхідність негайно повідомити лікаря про будь-які прояви неясної постійної нудоти, анорексії, втоми, блювотки, болю у правому верхньому відділі черевної порожнини, жовтяниці, темної сечі або випорожнення світлого кольору, свербіжу. Пацієнти з цими симптомами повинні припинити застосування тербінафіну, а функцію печінки пацієнта слід негайно оцінити.

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

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв або креатинін сироватки крові перевищує 300 мкмоль/л) застосування Тербінафіну належним чином не вивчалось, тому таким пацієнтам не рекомендується застосовувати Тербінафін.

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.

Дослідження з вивчення фармакокінетики разової дози препарату у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що кліренс тербінафіну гідрохлориду може бути скорочений приблизно на 50 %. Оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення псоріазу тербінафіну гідрохлорид слід застосовувати з обережністю пацієнтам із цим захворюванням.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 %.

Вплив інших лікарських засобів на тербінафін

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

Лікарські засоби, що можуть знизити вплив або плазмові концентрації тербінафіну

Рифампіцин збільшує кліренс тербінафіну на 100 %.

Вплив тербінафіну на інші лікарські засоби
Результати досліджень, проведених *in vitro* і у здорових добровольцях, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу

препаратів, які метаболізуються за участю системи цитохрому P450 (наприклад терфеназину, триазоламу, толбутаміду або пероральних контрацептивів), за винятком тих препаратів, які метаболізуються за участю CYP2D6. Тербінафін не впливає на кліренс антипирину або дигоксину.

У пацієнок, які одночасно приймали Тербінафін і пероральні контрацептиви, в деяких випадках відмічалася нерегулярність менструального циклу, хоча частота цих порушень залишалася в межах величини, що спостерігалася при ізолюваному застосуванні оральних контрацептивів.

Тербінафін може підвищити вплив або плазмові концентрації таких лікарських засобів: кофеїн – тербінафін зменшує кліренс кофеїну, який вводився внутрішньовенно, на 21 %. Дослідження *in vitro* та *in vivo* виявили, що тербінафін пригнічує CYP2D6-опосередкований метаболізм. Ці дані можуть бути клінічно важливими для препаратів, які метаболізуються цим ферментом, таких як трициклічні антидепресанти (ТСА), бета-блокатори, селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (SSRIs), антиаритмічні препарати (включаючи клас 1A, 1B та 1C) та інгібітори моноаміноксидази (MAO-Is) типу B, у випадку, коли препарат, що застосовується, має малий діапазон терапевтичної концентрації.

Тербінафін зменшує кліренс дезипраміну на 82 %.

Тербінафін може знизити вплив або плазмові концентрації таких лікарських засобів: тербінафін збільшує кліренс циклопорину на 15 %.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика. Тербінафін є аліпаміном, який має швидкодіючу дію проти грибкових інфекцій шкіри, волосся і нігтів, спричинених такими дерматофітами, як *Trichophyton* (наприклад *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporium* (наприклад *Microsporium canis*), *Epidermophyton floccosum* і дріжджові гриби роду *Candida* (наприклад *Candida albicans*) та *Pityrosporum*. У низьких концентраціях тербінафін виявляє фунгіцидну дію відносно дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибів. Активність відносно 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 в шкірі, волосся і нігтях у концентраціях, що забезпечують фунгіцидну дію.

Фармакокінетика. Після першого 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 показує середнє значення ліквідує концентрації у плазмі крові 1,3 мкг/мл через 1,5 години після прийому.

За умов стабільного стану порівняно з разовою дозою лікова концентрація тербінафіну була у середньому на 25 % вища, а площа під кривою плазми крові збільшилася в 2,3 раза. На основі зростання площі під кривою у плазмі крові можна врахувати ефективний період напіввиведення ~ 30 годин. Її мало впливає на біодоступність тербінафіну (підвищення площі під кривою приблизно на 20 %), що не потребує коригування дози.

Тербінафін активний 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, волосся та шкірі. Доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії.

Тербінафін швидко метаболізується за участю не менше семи 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 з порушенням функції нирок або печінки може бути сповільнена швидкість виведення препарату, що призводить до вищих концентрацій тербінафіну в крові. Внаслідок біотранспорту тербінафіну утворюються метаболіти, що не мають протигрибкової активності і виводяться переважно з сечею.

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

Фармацевтичні характеристики.

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.

Термін придатності. 3 роки.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки 250 мг № 10 (№ 10x1) у блістерах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження. Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Петровського, 16.

Дата останнього перегляду.