**ІНСТРУКЦІЯ**
**для медичного застосування лікарського засобу**

# ТЕРБІНОРМ
# (TERBINORM)

***Склад:***
*діюча речовина:* тербінафін;
1 таблетка містить тербінафіну (в формі гідрохлориду) 250 мг;
*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, гіпромелоза, тальк, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.
*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі плоскі таблетки від білого до жовтувато-білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**
Протигрибкові препарати для застосування у дерматології. Протигрибкові препарати для системного застосування. Тербінафін. Код АТХ. D01B A02.

***Фармакологічні властивості.***
*Фармакодинаміка.*
Тербінафін є аліламіном, який має широкий спектр протигрибкової дії щодо 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 грибки роду *Candida* (наприклад *Candida albicans*) та *Pityrosporum*. У низьких концентраціях тербінафін виявляє фунгіцидну дію відносно дерматофітів, пліснявих і деяких диморфних грибків. Активність відносно дріжджових грибків залежно від їхнього виду може бути фунгіцидною або фунгістатичною.
Тербінафін специфічно сприяє ранньому етапу біосинтезу стеринів у клітині грибка. Дія тербінафіну здійснюється шляхом інгібування ферменту скваленепоксидази у клітинній мембрані грибка. Це призводить до дефіциту ергостеролу і до внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що спричиняє загибель клітини грибка. Цей фермент не належить до системи цитохрому Р450.
При пероральному застосуванні тербінафін накопичується в шкірі у концентраціях, що забезпечують його фунгіцидну дію.

*Фармакокінетика.*
*Абсорбція*
Після перорального застосування тербінафін добре всмоктується (> 70 %). Його абсолютна біодоступність в результаті пресистемного метаболізму становить приблизно 50 %. Разова пероральна доза 250 мг тербінафіну показала середнє значення максимальних концентрацій ($C_{max}$) у плазмі крові – 1,30 мкг/мл через 1,5 години після його прийому. У рівноважному стані порівняно з одноразовою дозою $C_{max}$ тербінафіну була в середньому на 25 % вища, а площа під кінетичною кривою «концентрація – час» (AUC) збільшувалася у 2,3 раза. На основі збільшення плазмової AUC може бути розрахований ефективний період напіввиведення ($T_{1/2}$) (~30 годин). Прийом їжі виявляє помірний влив на біодоступність тербінафіну (збільшення AUC на менше ніж 20 %), але не настільки, щоб потребувати корекції дози. Одночасне вживання їжі з високим вмістом жирів уповільнює всмоктування тербінафіну та збільшує біодоступність приблизно на 20 %.

*Розподіл*
Тербінафін міцно зв'язується з білками плазми крові (99 %). Об'єм розподілу перевищує 2000 л. Він швидко дифундує через дерму та концентрується у ліпофільному роговому шарі. Накопичується у ліпофільному роговому шарі. Тербінафін також виділяється у шкірному салі і, таким чином, досягає високих концентрацій у волосяних фолікулах, волоссі та шкірі, збагаченій шкірним салом. Також доведено, що тербінафін розподіляється у нігтьові пластинки протягом перших тижнів після початку терапії. Немає достатніх даних щодо того, чи проникає тербінафін через плацентарний бар'єр. Менше ніж 0,2 % прийнятої дози екскретується у грудне молоко.
*Метаболізм*
Тербінафін метаболізується швидко і екстенсивно за участю принаймні 7 ізоферментів CYP з істотним внеском з боку CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 і CYP2C19.
*Виведення*
Внаслідок біотрансформації тербінафіну утворюються метаболіти, які не мають протигрибкової активності і виводяться переважно з сечею. $T_{1/2}$ становить 17 годин. Доказів щодо накопичення тербінафіну в організмі немає.
Змін у фармакокінетиці тербінафіну залежно від віку пацієнта не спостерігається, але швидкість виведення з організму може бути знижена у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки, що призводить до підвищення його рівнів у плазмі крові.
Дослідження фармакокінетики разових доз тербінафіну за участю пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв) або з уже існуючими захворюваннями печінки показали, що його кліренс може бути зменшений 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*:

- стригучий лишай (трихофітія гладкої шкіри, трихофітія промежини і дерматофітія стоп), коли локалізація ураження, вираженість або поширеність інфекції зумовлюють доцільність пероральної терапії;
- оніхомікоз.

***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу.
- 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 P450 (CYP450). Кліренс тербінафіну у плазмі крові може бути підвищений засобами, що індукують ці ферменти, і може бути знижений засобами, що інгібують цитохром P450. У разі необхідності одночасного застосування таких засобів дозування тербінафіну потрібно коригувати відповідним чином.
*Інгібітори ферментів цитохрому P450*
Циметидин знижував кліренс тербінафіну на 30 % та підвищував AUC на 34 %.
Флуконазол (інгібітор CYP2C9 і CYP3A4) 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 засобів, що пригнічують CYP2C9 і CYP3A4, таких як азольні фунгіциди (кетоконазол), макролідні антибіотики або аміодарон.

*Індуктори ферментів цитохрому P450*

Рифампіцин (індуктор CYP3A4) збільшував кліренс тербінафіну на 100 %. Показники AUC і $C_{max}$ знижувались 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-опосередкований метаболізм. Такі результати більше стосуються субстанцій, які переважно метаболізуються за участю цього ферменту, особливо якщо вони мають вузький терапевтичний діапазон (див. розділ «Особливості застосування»). Це стосується, наприклад, деяких засобів таких класів: трициклічні антидепресанти, бета-блокатори, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиаритмічні засоби (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*

Результати досліджень, проведених *in vitro* за участю здорових добровольців, показують, що тербінафін має незначний потенціал для пригнічення або посилення кліренсу більшості засобів, які метаболізуються за участю системи цитохрому P450 (наприклад терфенадину, тріазоламу, толбутаміну або пероральних контрацептивів).

*Інші метаболічні шляхи*

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

Можливість взаємодії тербінафіну та антикоагуянтів, що зазвичай призначають, не вивчалася. Під час дослідження взаємодії з варфарином жодних взаємодій не спостерігалося.

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

***Особливості застосування.***

Лікарський засіб слід застосовувати лише тоді, коли місцеве застосування тербінафіну неможливе.

*Реакції з боку печінки*

Лікарський засіб протипоказаний для застосовування пацієнтам з хронічним або гострим захворюванням печінки. Перед його застосуванням слід оцінити всі вже існуючі захворювання печінки. Як мінімум слід визначити рівні АЛТ та АСТ для того, щоб отримати вихідні значення для 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 зустрічатись у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього, тому рекомендується періодичний моніторинг функції печінки (через 4–6 тижнів лікування). Застосування лікарського засобу слід негайно припинити у разі підвищення активності показників функціональних печінкових тестів. У пацієнтів, які приймали тербінафін перорально, 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 слід попередити про те, що під час застосування лікарського засобу потрібно негайно повідомити лікаря про будь-які ознаки або симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як свербіж, непояснена постійна нудота, втрата апетиту, анорексія, жовтяниця, блювання, підвищена втомлюваність, правосторонні болі у верхній 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*
Під час застосування перорального тербінафіну дуже рідко повідомлялося про появу серйозних реакцій з боку шкіри (наприклад синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висипання з еозинофілією та системними синдромами (DRESS–синдром)). Як і шкірні реакції та еозинофілія, DRESS–синдром може охоплювати один або більше органів, спричиняючи гепатит, інтерстиціальний нефрит, інтерстиціальний пневмоніт, міокардит, перикардит. У разі виникнення прогресуючих висипань на шкірі або інших можливих симптомів гіперчутливості прийом лікарського засобу слід припинити.
*Гематологічні реакції*
Під час застосування перорального тербінафіну дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія). Необхідно оцінити причину виникнення будь-якої патологічної зміни з боку крові у пацієнтів і розглянути питання щодо можливої зміни режиму лікування, у тому числі припинення прийому лікарського засобу.
*Застосування пацієнтам із червоним вовчаком/псоріазом*
Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам, оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення цих захворювань.
*Застосування пацієнтам з порушеннями функції нирок*
Застосування лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв або рівень креатиніну в плазмі крові більше 300 мкмоль/л) не було вивчено належним чином і тому не рекомендується.
*Взаємодії з іншими лікарськими засобами*
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, 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»).

*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 перорального тербінафіну вагітним жінкам дуже обмежений. Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків явної необхідності.
Незначна кількість тербінафіну проникає у грудне молоко. Лікарський засіб не слід застосовувати у період годуваня груддю.

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

Відповідні дослідження не проводилися. Пацієнтам, у яких з'являється запаморочення як небажаний ефект на застосування лікарського засобу (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати керування автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***
Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати, запиваючи водою, бажано в один і той же час доби незалежно від прийому їжі.
*Дорослі*
Лікарський засіб застосовувати у дозі 250 мг (1 таблетка) 1 раз на добу.
У разі пропуску чергової дози, наступну дозу слід прийняти якомога швидше. Однак, враховуючи фармакокінетичні властивості тербінафіну, пропущену дозу не слід приймати, якщо інтервал між прийомом пропущеної дози та наступною дозою становить менше 4 годин.
Тривалість лікування залежить від характеру і тяжкості перебігу захворювання. Слід стежити за тим, щоб лікування було проведене протягом належного періоду часу. Неналежна тривалість лікування та/або нерегулярне застосування лікарського засобу може призвести до рецидиву інфекції. Слід дотримуватися правил особистої гігієни для попередження реінфікування (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 – 2–4 тижні;
- шкірний кандидоз – 2–4 тижні;
- трихофітія волосистої частини голови – 4 тижні;
- оніхомікоз, спричинений дерматофітами – 6–12 тижнів (більш тривале лікування може бути потрібне пацієнтам із повільними ростом нігтів);
- інфекції нігтів – у більшості випадків достатньо 6 тижнів;
- інфекції великого пальця ноги – у більшості випадків достатньо 12 тижнів.

У разі грибкових інфекцій нігтів клінічний ефект настає зазвичай через кілька місяців після лікування. Це пов'язано з відростанням здорового нігтя.
*Пацієнти з порушенням функції печінки*
Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з хронічними або гострими захворюваннями печінки.
*Пацієнти з порушенням функції нирок*
Застосування тербінафіну пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено, тому лікарський засіб не рекомендується застосовувати таким пацієнтам.
*Пацієнти літнього віку*
Доказів того, що для пацієнтів літнього віку потрібно змінювати дозу тербінафіну або що у них є прояви побічних реакцій, які відрізняються від таких у пацієнтів молодшого віку, немає. У цій віковій групі при застосуванні лікарського засобу слід взяти до уваги можливість порушення функції печінки або нирок.

*Діти.*
Дані щодо застосування перорального тербінафіну дітям обмежені, тому застосування лікарського засобу не рекомендується цій віковій категорії пацієнтів.

***Передозування.***
Відомо про декілька випадків передозування (прийом внутрішньо до 5 г тербінафіну). При цьому відзначалися головний біль, нудота, біль в епігастрії і запаморочення. Лікування, яке рекомендується у разі передозування, включає виведення тербінафіну, в першу чергу, за допомогою адсорбентів та за необхідності застосування симптоматичної підтримувальної терапії.

***Побічні реакції.***
Побічні реакції зазвичай слабко і помірно виражені та мають скороминущий характер. Нижчезазначені небажані реакції спостерігались у ході клінічних досліджень тербінафіну або в процесі постмаркетингових досліджень.
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), невідомо (частоту не можна встановити на основі наявних даних).
*З боку крові та лімфатичної системи:*
нечасто – анемія; дуже рідко – нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія.
*З боку імунної системи:*
дуже рідко – анафілактоїдні реакції (у тому числі набряк Квінке), прогресування та загострення шкірного і системного червоного вовчака; невідомо – анафілактична реакція, реакції, подібні до симптомів сироваткової хвороби (в т.ч. висипання, свербіж, кропив'янка, набряк, артралгія, гарячка та набряк лімфовузлів).
*З боку метаболізму та харчування:*
дуже часто – втрата апетиту; нечасто – втрата маси тіла (внаслідок дисгевзії).
Повідомлялося про тяжкі окремі випадки зменшення вживання їжі, що призводило до значної втрати маси тіла.
*З боку психіки:*
часто – депресія; нечасто – неспокій.
*З боку нервової системи:*
дуже часто – головний біль; часто – запаморочення, дисгевзія аж до втрати смаку; нечасто – парестезія, гіпестезія; дуже рідко – стійка дисгевзія; невідомо – гіпосмія, аносмія, включаючи постійну аносмію.
*З боку органів зору:*
часто – порушення зору; невідомо – нечіткий зір, зниження гостроти зору.
*З боку органів слуху та рівноваги:*
нечасто – шум у вухах; невідомо – туговухість.
*З боку судин:*
невідомо – васкуліт.
*З боку травного тракту:*
дуже часто – відчуття переповнення шлунка, диспепсія, нудота, помірний біль у ділянці живота, діарея; невідомо – панкреатит.
*З боку гепатобіліарної системи:*
рідко – печінкова недостатність, підвищення рівня ферментів печінки, жовтяниця, холестаз і гепатит (включаючи випадки з летальним наслідком або випадки, що потребували пересадки печінки) (див. розділ «Особливості застосування»).
*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 Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз), гострий генералізований екзантематозний пустульоз; невідомо – медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:*
дуже часто – артралгія, міалгія; невідомо – рабдоміоліз; підвищення креатинфосфокінази плазмі крові.
*З боку організму в цілому та реакції у місці введення:*

часто – виснаженість; нечасто – гарячка; невідомо – грипоподібні захворювання.
*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*
Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

***Термін придатності.***
3 роки.

**Умови зберігання.**
Зберігати при температурі не вище 25 ºС в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**
По 7 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**
За рецептом.

**Виробник.**
К.О. СЛАВІЯ ФАРМ С.Р.Л., Румунія/
S.C. SLAVIA PHARM S.R.L., Romania.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**
Бульвар Теодор Палладі № 44 С, сектор 3, 032266, Бухарест/
Boulevard Theodor Pallady № 44 C, sector 3, 032266, Bucharest.

**Заявник.**
УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД/
WORLD MEDICINE LTD.