

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ТЕРБІНАФІН, таблетки по 250 мг № 10 (10x1) в блістерах
МНН — Terbinafine

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

ЛЗ ТЕРБІНАФІН, таблетки по 250 мг № 10 (10x1) в блістерах використовується для лікування грибкових інфекції шкіри і нігтів, спричинених *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.

Друга половина ХХ століття характеризувалася помітним зростанням захворюваності на мікози. Широкого територіального поширення набула низка грибкових інфекцій, зокрема дерматофітій, що можна пояснити інтенсивною міграцією населення та зміною способу життя в індустріальних країнах. Це зростання не вдалося зупинити і після впровадження новітніх фармацевтичних засобів.

За даними ВООЗ, кожний п'ятий житель Землі інфікований грибами, а кожний десятий має виражені клінічні прояви. Частота інфікованості населення європейських країн мікозами стоп становить від 20 до 70%. Аналогічна ситуація склалася і в Україні. Цьому значною мірою сприяли соціальні, медичні та фармакологічні фактори. Серед перших слід виділити погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, таких як басейни, сауни, косметологічні кабінети, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути вогнищами інфекції, а також певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально неблагополучних прошарків населення. До медичних факторів можна віднести загальне погіршення показників імунітету серед населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція та ін.).

Зазначені причини сприяють зростанню захворюваності на системні мікози (криптококоз, гістоплазмоз, паракокцидіомікоз тощо), які через високу вартість лікування основного захворювання набувають важливого соціально-економічного значення. Так, в Україні за останнє десятиліття частота мікозів в онкологічних хворих зросла з менше 5 до 25%. Серед лікувальних чинників провідна роль належить застосуванню антибіотиків широкого спектра дії, використанню імуносупресивних препаратів при трансплантації органів тощо. Не останнє місце посідають і недоліки існуючих препаратів, такі як недостатня клінічна ефективність, токсичність, побічні ефекти. Таким чином, проблема мікозів змушує медиків та фармацевтів усього світу концентрувати зусилля для її вирішення.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Клінічні спостереження і дані літератури свідчать про високу терапевтичну ефективність тербінафіну при дерматофітії гладкої шкіри, мікози стоп і кистей, оніхомікозі. При одноразовому прийомі всередину в дозі 250 мг максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається протягом 2 год і становить 0,97 мкг/мл. Стабільні концентрації

препарату в плазмі крові досягаються через 10-14 днів. Тривалість лікування при оніхомікозі кистей складає 6 тижнів, при оніхомікозі стоп - 12-16 тижнів. Ефективність монотерапії тербінафіном становить 88-94%.

На етапі проведення клінічного випробування у 2005 р. по вивченню ефективності та переносимості препарату **ТЕРБІНАФІН, таблетки по 250 мг** виробництва ПАТ «Лубнифарм» в порівнянні з препаратом ТЕРБІЗИЛ, таблетки по 250 мг Chemical works of «Richter Gedeon» Ltd. в лікуванні мікозів гладкої шкіри. В дослідження були включені пацієнти, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні з приводу мікозів гладкої шкіри. Вік обстежених знаходився в діапазоні 18-53 років. Серед обстежених – 60 пацієнтів обох статей (31 чоловік, 29 жінок) із різними формами мікозів гладкої шкіри, зокрема: із діагнозом мікозу гладкої шкіри тулуба – 19, мікозу стоп (ерітематозно-сквамозна форма без ознак поразення нігтів) – 32, мікозу кистей (ерітематозно-сквамозна форма без ознак поразення нігтів) – 9. Для досягнення репрезентативності результатів дослідження пацієнти були роз приділені в 2 групи, однорідні за статевими, віковими та нозологічними ознаками по 30 осіб в основній та 30 осіб контрольній групах.

По завершенні періоду спостереження, на 28-й день, в обох групах жоден з пацієнтів не скаржився на печучість та болочість висипань, а збереження скарг на незначне свербіння шкіри зберігалось лише у 6,66% та 10% пацієнтів відповідно в групі ТН і ТЛ.

За даними об'єктивного обстеження пацієнтів спостерігалась виражена динаміка локального статусу в обох групах. Так, запальна еритема у вогнищах повністю регресувала у 26 та 24 осіб груп ТН та ТЛ відповідно ($p < 0,05$), потовщення рогового шару зберігалось лише у 8 та 6 пацієнтів, тріщини – в 8 випадках в обох групах, незначно виражене лущення – в 9 та 10 випадках відповідно. В кожного пацієнта не фіксували мокнуття, мацерацію, порушення цілісності епідермісу.

Мікологічне дослідження матеріалу із вогнищ ураження на 28-му дні показало що міцелій гриба виявлено у 6 пацієнтів, що отримували ТН, та 7 пацієнтів, яким призначали ТЛ. Цим пацієнтам рекомендували пройти повторний курс лікування поза межами дослідження із використанням як системних, так і місцевих протигрибкових препаратів.

Дослідження показали, що застосування препаратів **ТЕРБІНАФІН, таблетки по 250 мг** та ТЕРБІЗИЛ, таблетки по 250 мг на день в лікуванні мікозів гладкої шкіри протягом 14 днів і подальшого 2-тижневого спостереження показало добру переносимість пацієнтами обох статей віком від 18 до 53 років, було ефективним в 80% та 76,6% випадках відповідно, що підтверджувалось даними мікологічного контролю.

VI.2.3. Невідома інформація, пов'язана з користю лікарського засобу.

Відсутні невідомі дані, що стосуються переваг лікування, які не відомі заявнику.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Реакції гіперчутливості	Застосування ЛЗ ТЕРБІНАФІН, таблетки в рідкісних випадках може призводити до важких алергічних реакцій,	Перед призначенням ЛЗ ТЕРБІНАФІН, таблетки медичний працівник повинен зібрати анамнез хворого щодо наявних алергічних реакцій та

	<p>(включаючи ангіоневротичний набряк); шкірні та системні прояви червоного вовчака; анафілактичні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби; грипоподібні захворювання.</p>	<p>протипоказів, а також попередити пацієнта про можливі прояви алергічних реакцій та їх лікування. При наявності у хворого в анамнезі алергічних реакцій на ліки ЛЗ потрібно застосовувати з обережністю та при виникненні реакцій гіперчутливості слід негайно припинити ЛЗ та застосувати симптоматичне лікування.</p>
2. Печінкова дисфункція	<p>У пацієнтів, які приймали тербінафіну гідрохлорид в 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. Гепатотоксичність можлива у пацієнтів з попереднім захворюванням печінки та без нього.</p>	<p>Тербінафін не рекомендується пацієнтам із хронічним чи активним ураженням печінки. Перед призначенням Тербінафіну потрібно оцінити стан хворого з уже існуючим захворюванням печінки. Пацієнтів, які приймають Тербінафін, потрібно попередити про необхідність негайно повідомити лікаря про будь-які прояви неясної 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 пацієнта слід негайно оцінити.</p>
3. Загострення псоріазу	<p>Тербінафін добре переноситься. Побічні реакції зазвичай слабко і помірно виражені та мають скороминущий характер. Оскільки надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки загострення псоріазу.</p>	<p>Тербінафіну гідрохлорид слід застосовувати з обережністю пацієнтам із цим захворюванням. Якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру, лікування препаратом необхідно припинити.</p>
4. Серйозні шкірні реакції (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)	<p>Тербінафін добре переноситься. Побічні реакції зазвичай слабко і помірно виражені та мають скороминущий характер. <i>З боку шкіри:</i> тяжкі шкірні реакції (наприклад синдром</p>	<p>Якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру, лікування препаратом необхідно припинити.</p>

	<p>Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість).</p> <p>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.</p>	
5. Дискразії крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія)	<p>Тербінафін добре переноситься. Побічні реакції зазвичай слабко і помірно виражені та мають скороминущий характер.</p> <p><i>З боку системи крові:</i> нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія, анемія.</p> <p>Дуже рідко повідомлялося про патологічні зміни з боку системи крові (нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, панцитопенія) у пацієнтів, які приймали тербінафіну гідрохлорид у таблетках.</p>	<p>У випадку будь-якої патологічної зміни крові у пацієнтів, які застосовували тербінафін, слід рекомендувати можливу зміну медикаментозного лікування, включаючи припинення прийому препарату.</p>
6. Червоний вовчак	<p>Тербінафін добре переноситься. Побічні реакції зазвичай слабко і помірно виражені та мають скороминущий характер.</p> <p><i>З боку імунної системи:</i> шкірні та системні прояви червоного вовчака.</p> <p>Системний червоний вовчак, рідше хвороба Лібмана-Сакса (лат. <i>lupus erythematoses</i>) — захворювання <u>сполучної тканини</u>, що проявляється ураженням ряду органів та систем. Хвороба виникає внаслідок порушення імунологічних процесів в організмі, при якому антитіла, які виробляє організм, пошкоджують <u>ДНК</u> здорових клітин. Хворіють переважно молоді жінки.</p>	<p>Якщо на шкірі спостерігаються висипання прогресуючого характеру, лікування препаратом необхідно припинити.</p>

Важливі потенційні ризики

Не виявлено.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо (включаючи міркування про потенційні ризики)
7. Застосування у пацієнтів із хронічним або гострим захворюванням 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, блювання, 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. Тербінафін у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам з хронічним або активним захворюванням печінки.
8. Використання у пацієнтів з порушеннями функції нирок.	Застосування тербінафіну у таблетках пацієнтам з порушенням функції нирок не було належним чином вивчено і тому не рекомендується цій групі хворих.
9. Застосування у 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.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.

Для лікарського засобу наявна Інструкція для медичного застосування, яка містить інформацію про те, як застосовувати препарат, про ризики і рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків оди з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді).

Не виявляється.

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

Відсутні.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
Не заявляється. ПУР подається вперше.	Не заявляється. ПУР подається вперше.	Не заявляється. ПУР подається вперше.	Не заявляється. ПУР подається вперше.