

Rx

NITERE

Viên nén Terbinafin 250 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. Tên thuốc: Nitere

2. Thành phần: Mỗi viên nén có chứa:

- *Thành phần hoạt chất*: Terbinafin (dưới dạng Terbinafin hydrochlorid) 250 mg.
- *Thành phần tá dược*: Cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, silica khan dạng keo (aerosil), tinh bột natri glycolat (loại A), hypromellose, magnesi stearat.

3. Dạng bào chế: Viên nén

- *Mô tả sản phẩm*: Viên nén tròn màu trắng đến trắng đục hoặc hơi vàng, bề mặt viên phẳng cạnh viên vát, có vạch chia (không được bẻ để chia đôi liều).

4. Chỉ định

Thuốc Nitere được chỉ định để điều trị nhiễm nấm trên da và móng gây bởi *Trichophyton* (như *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* và *Epidermophyton floccosum*, bao gồm:

1. Bệnh nấm da (nấm da toàn thân, nấm da đùi và nấm bàn chân) khi mà điều trị bằng đường uống được coi là thích hợp với vị trí, mức độ nghiêm trọng hoặc mức độ lan rộng của bệnh nhiễm nấm.
2. Bệnh nấm móng.

5. Liều dùng, cách dùng

Người lớn

Một viên Nitere x 1 lần/ ngày.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào chỉ định và mức độ nghiêm trọng của bệnh nhiễm nấm.

Nhiễm nấm trên da

Thời gian điều trị được khuyến cáo như sau:

- Nấm bàn chân (giữa 2 ngón, lòng bàn chân): từ 2 đến 6 tuần;
- Nấm da toàn thân: 4 tuần;
- Nấm da đùi: từ 2 đến 4 tuần;

Nấm móng

Thời gian điều trị cho hầu hết các bệnh nhân là từ 6 tuần đến 3 tháng. Thời gian điều trị dưới 3 tháng có thể áp dụng ở những bệnh nhân bị nhiễm nấm móng tay, móng chân không phải ở ngón chân cái, hoặc ở những bệnh nhân trẻ tuổi. Trong điều trị nhiễm nấm móng chân, thời gian điều trị 3 tháng thường là đủ, mặc dù một số bệnh nhân có thể cần phải điều trị đến 6 tháng hoặc lâu hơn. Những bệnh nhân cần điều trị lâu hơn có thể được xác định bởi tốc độ mọc của móng chậm trong những tuần điều trị đầu tiên.

Sự biến mất hoàn toàn của các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm nấm có thể chưa xuất hiện cho đến vài tuần sau khi bệnh nấm đã được điều trị khỏi.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định dùng viên nén terbinafin cho bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính hoặc đang hoạt động (xem mục 6 và mục 7).

Bệnh nhân suy thận

Việc sử dụng viên nén terbinafin chưa được nghiên cứu đầy đủ ở bệnh nhân suy thận và do đó không khuyến cáo dùng cho đối tượng này (xem mục 4 và mục 14).

Trẻ em

Đánh giá dữ liệu sau khi lưu hành về sự an toàn khi dùng terbinafin ở trẻ em, bao gồm 314 bệnh nhân cho thấy rằng các tác dụng không mong muốn ở trẻ em là tương tự như đã được quan sát ở người lớn. Không có bằng chứng về bất kỳ phản ứng mới, bất thường hoặc nghiêm trọng hơn những phản ứng đã được quan sát ở người lớn. Tuy nhiên, dữ liệu về việc sử dụng thuốc ở trẻ em vẫn còn hạn chế, do đó việc sử dụng terbinafin không được khuyến cáo cho nhóm đối tượng này.

Người già

Không có bằng chứng nào cho thấy rằng bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) cần sử dụng liều lượng khác hoặc gặp các tác dụng không mong muốn khác so với những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Cần xem xét khả năng chức năng gan hoặc thận bị suy giảm ở nhóm tuổi này (xem mục 7).

Cách dùng

Dùng thuốc đường uống. Uống viên Nitere với nước, tốt hơn là nên uống vào cùng một thời điểm mỗi ngày, có thể uống lúc no hoặc đói.

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc, thì nên uống liều thuốc đã quên ngay khi nhớ ra. Nếu gần tới thời gian uống liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều quên dùng và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống gấp đôi liều để bù lại liều đã quên.

Không có yêu cầu gì đặc biệt về việc xử lý thuốc sau khi sử dụng.

6. Chống chỉ định

Bệnh nhân đã biết mẫn cảm với terbinafin hoặc bất kỳ thành phần nào có trong thuốc.

Bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt động hoặc mạn tính.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Suy chức năng gan

Chống chỉ định dùng viên nén terbinafin cho bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính hoặc đang hoạt động. Trước khi kê đơn terbinafin cho bệnh nhân, nên tiến hành thực hiện các xét nghiệm chức năng gan và đánh giá bệnh lý gan sẵn có.

Nhiễm độc gan có thể xảy ra ở những bệnh nhân có và không có bệnh gan từ trước. Vì vậy, khuyến cáo định kỳ theo dõi chức năng gan (sau 4 - 6 tuần điều trị). Nên ngừng điều trị với viên nén terbinafin ngay lập tức trong trường hợp xuất hiện kết quả tăng của các xét nghiệm chức năng gan.

Rất hiếm các trường hợp suy gan nghiêm trọng (một số dẫn đến tử vong hoặc cần phải ghép gan) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với terbinafin. Trong phần lớn các

trường hợp suy gan, bệnh nhân thường có các bệnh lý nền toàn thân nghiêm trọng (xem mục 6 và mục 11).

Bệnh nhân được kê đơn terbinafin phải được hướng dẫn để thông báo ngay lập tức bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý suy giảm chức năng gan như ngứa, buồn nôn dai dẳng không rõ nguyên nhân, giảm cảm giác thèm ăn, chán ăn, vàng da, nôn, mệt mỏi, đau bụng trên bên phải, nước tiểu sẫm màu hoặc phân nhạt màu. Những bệnh nhân có các triệu chứng này nên ngừng dùng terbinafin đường uống và phải đánh giá ngay chức năng gan của bệnh nhân.

Ảnh hưởng trên da

Các phản ứng da nghiêm trọng (ví dụ như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân) đã được báo cáo nhưng rất hiếm ở bệnh nhân dùng viên nén terbinafin. Trong trường hợp xuất hiện phát ban trên da nên ngừng sử dụng terbinafin.

Phải thận trọng khi sử dụng viên nén terbinafin ở những bệnh nhân bị bệnh vẩy nến, do một số trường hợp rất hiếm về bệnh vẩy nến trở nên trầm trọng hơn đã được báo cáo.

Ảnh hưởng huyết học

Các rối loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu) đã được báo cáo nhưng rất hiếm ở những bệnh nhân được điều trị với viên nén terbinafin. Cần đánh giá nguyên nhân của bất kỳ rối loạn tạo máu nào xuất hiện trên bệnh nhân khi được điều trị với terbinafin và xem xét các thay đổi trong phác đồ điều trị, bao gồm cả việc ngừng điều trị với terbinafin.

Suy chức năng thận

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin dưới 50 mL/phút hoặc creatinin huyết thanh lớn hơn 300 $\mu\text{mol/L}$), việc sử dụng terbinafin chưa được nghiên cứu đầy đủ, do đó không khuyến cáo dùng cho đối tượng bệnh nhân này.

Khác

Terbinafin nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân bị lupus ban đỏ vì một số trường hợp rất hiếm bệnh lupus ban đỏ trở nên trầm trọng hơn đã được báo cáo khi dùng terbinafin.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản và độc tính trên thai nhi ở động vật gợi ý không có tác dụng không mong muốn. Do có rất ít kinh nghiệm trên lâm sàng ở phụ nữ có thai dùng terbinafin nên không dùng terbinafin trong giai đoạn mang thai trừ khi tình trạng trên lâm sàng của người mẹ yêu cầu cần được điều trị với terbinafin đường uống và lợi ích điều trị có thể cho người mẹ vượt trội bất kỳ nguy cơ tiềm ẩn nào cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Terbinafin được bài tiết vào sữa mẹ và do đó không khuyến cáo sử dụng terbinafin ở phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản và độc tính trên thai nhi ở động vật gợi ý không có tác dụng không mong muốn.

9. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa thực hiện nghiên cứu về ảnh hưởng của terbinafin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân bị chóng mặt do tác dụng không mong muốn của thuốc thì nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

- Tương tác:

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên terbinafin

Độ thanh thải trong huyết tương của terbinafin có thể tăng lên bởi các thuốc cảm ứng chuyển hóa và có thể bị ức chế bởi các thuốc ức chế cytochrom P450. Khi cần sử dụng đồng thời với các thuốc này, liều lượng của terbinafin có thể cần được điều chỉnh cho phù hợp theo đó.

Dưới đây là các thuốc có thể làm tăng tác dụng hoặc nồng độ trong huyết tương của terbinafin:

Cimetidin làm giảm 30% độ thanh thải của terbinafin.

Fluconazol làm tăng C_{max} và AUC của terbinafin lần lượt là 52% và 69% do ức chế cả enzym CYP3A4 và CYP2C9. Sự gia tăng tương tự có thể xảy ra khi các thuốc khác là các thuốc ức chế cả CYP2C9 và CYP3A4 như ketoconazol và amiodaron được sử dụng đồng thời với terbinafin.

Dưới đây là các thuốc có thể làm giảm tác dụng hoặc nồng độ trong huyết tương của terbinafin:

Rifampicin làm tăng 100% độ thanh thải của terbinafin.

Ảnh hưởng của terbinafin lên các thuốc khác

Terbinafin có thể làm tăng tác dụng hoặc nồng độ trong huyết tương của các thuốc sau:

Terbinafin làm giảm 21% độ thanh thải của caffein dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Các chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6 - Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã chỉ ra rằng terbinafin ức chế sự chuyển hóa qua trung gian CYP2D6. Những dữ liệu này có thể có liên quan trên lâm sàng đối với những bệnh nhân đang điều trị với thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6, ví dụ như một số thuốc trong các nhóm thuốc sau: thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs), thuốc chẹn beta, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc chống loạn nhịp (bao gồm nhóm 1A, 1B và 1C) và các chất ức chế monoamin oxidase (MAO-Is) loại B, đặc biệt trong trường hợp các thuốc này có cửa sổ điều trị hẹp.

Terbinafin làm giảm 82% độ thanh thải desipramin.

Trong các nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh với đặc trưng là có quá trình chuyển hóa của dextromethorphan (chất chống ho và chất nền đầu dò của CYP2D6) diễn ra nhanh chóng, terbinafin làm tăng tỉ lệ của chất chuyển hóa dextromethorphan/ dextrophan trong nước tiểu lên trung bình 16-97 lần. Do đó, việc sử dụng terbinafin có thể làm chuyển đổi trạng thái từ những người chuyển hóa mạnh với CYP2D6 (kiểu gen) sang trạng thái chuyển hóa kém (kiểu hình).

Thông tin về các thuốc khác được dùng đồng thời với terbinafin nhưng không có hoặc có tương tác không đáng kể

Các nghiên cứu *in vitro* ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy rằng terbinafin có ít khả năng gây ức chế hoặc cảm ứng sự thanh thải của hầu hết các thuốc được chuyển hóa qua các enzym cytochrom P450 khác (ví dụ như tolbutamin, terfenadin, triazolam, tolbutamin hoặc thuốc tránh thai dùng đường uống) ngoại trừ những thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 (xem dưới đây).

Terbinafin không ảnh hưởng đến sự thanh thải của antipyrin hoặc digoxin.

Không quan sát thấy ảnh hưởng của terbinafin trên dược động học của fluconazol. Ngoài ra, không có tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng giữa terbinafin và co-trimoxazol (trimethoprim và sulfamethoxazol), zidovudin hoặc theophyllin.

Một số trường hợp rối loạn kinh nguyệt (ra máu giữa kỳ kinh và chu kỳ kinh không đều) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng terbinafin đồng thời với thuốc tránh thai đường uống. Mặc dù tần suất các rối loạn này vẫn nằm trong khoảng tần suất của tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân chỉ sử dụng thuốc tránh thai đường uống đơn thuần.

Terbinafin có thể làm giảm hiệu quả hoặc nồng độ trong huyết tương của các thuốc sau:

Terbinafin làm tăng độ thanh thải của ciclosporin lên 15%.

Một số hiếm trường hợp được báo cáo có thay đổi về tỷ lệ thường hóa quốc tế (INR) và/ hoặc thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng terbinafin đồng thời với warfarin.

- Tương kỵ: do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và thoáng qua. Các tác dụng không mong muốn dưới đây đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc dữ liệu sau khi lưu hành thuốc.

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo các mức tần suất dưới đây:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10,000$), Chưa rõ (Chưa thể đánh giá được từ các dữ liệu hiện có).

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết	
Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu
Chưa rõ	Thiếu máu, giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Rất hiếm gặp	Các phản ứng dạng phản vệ (bao gồm phù mạch), lupus ban đỏ ở da và hệ thống
Chưa rõ	Phản ứng phản vệ, phản ứng giống bệnh huyết thanh
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn
Rối loạn tâm thần	
Chưa rõ	Lo lắng và các triệu chứng trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu
Ít gặp	Rối loạn vị giác* bao gồm cả mất vị giác* *Suy giảm vị giác, bao gồm cả mất vị giác thường hồi phục trong vòng vài tuần sau khi ngừng dùng thuốc. Một số trường hợp riêng lẻ đã được báo cáo suy giảm vị giác trong thời gian dài.
Hiếm gặp	Dị cảm, giảm cảm giác, chóng mặt

Chưa rõ	Mất khứu giác bao gồm mất khứu giác vĩnh viễn, suy giảm khứu giác
<i>Rối loạn ở mắt</i>	
Chưa rõ	Suy giảm thị giác, nhìn mờ, giảm thị lực
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>	
Rất hiếm gặp	Chóng mặt
Chưa rõ	Điếc, suy giảm thính lực, ù tai
<i>Rối loạn mạch</i>	
Chưa rõ	Viêm mạch
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Rất thường gặp	Các triệu chứng tiêu hóa (cảm giác đầy bụng, khó tiêu, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy)
Chưa rõ	Viêm tụy
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Hiếm gặp	Các trường hợp rối loạn chức năng gan nghiêm trọng, bao gồm suy gan, tăng enzym gan, vàng da, ứ mật và viêm gan. Nếu xuất hiện rối loạn chức năng gan, nên ngừng điều trị với terbinafin. Đã có những trường hợp rất hiếm bệnh nhân bị suy gan nặng (một số trường hợp nguy hiểm đến tính mạng hoặc cần ghép gan) được báo cáo. Trong phần lớn các trường hợp suy gan, bệnh nhân thường có bệnh lý nền toàn thân nghiêm trọng và mối quan hệ nhân quả với việc dùng terbinafin còn chưa chắc chắn.
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	
Rất thường gặp	Phát ban, nổi mề đay
Rất hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng, phát ban da nhiễm độc, viêm da tróc vảy, viêm da bong nước, các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc. Nên ngừng điều trị với viên nén terbinafin xuất hiện phát ban da tiến triển.
Chưa rõ	Phát ban trên da dạng vảy nến hoặc bệnh vảy nến trở nên trầm trọng hơn. Phản ứng nghiêm trọng trên da (như ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)). Phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	
Rất thường gặp	Các phản ứng từ hệ thống cơ xương (đau khớp, đau cơ)
Chưa rõ	Tiêu cơ vân
<i>Rối loạn chung</i>	
Hiếm gặp	Khó chịu
Chưa rõ	Mệt mỏi, bệnh giống cúm, sốt
<i>Đang đánh giá</i>	

Ít gặp	Giảm cân** (do ảnh hưởng thứ phát của rối loạn vị giác)
Chưa rõ	Tăng creatine phosphokinase máu

12. Quá liều và cách xử trí

- Triệu chứng: Một số trường hợp dùng quá liều (lên đến 5g terbinafin) đã được báo cáo, gây đau đầu, buồn nôn, đau bụng trên và chóng mặt.
- Xử trí: Điều trị quá liều được khuyến cáo bao gồm loại bỏ thuốc, chủ yếu bằng cách dùng than hoạt tính và điều trị hỗ trợ triệu chứng nếu cần.

13. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các thuốc chống nấm dùng đường uống. Mã ATC: D01B A02

Terbinafin là một allylamin có hoạt tính kháng nấm phổ rộng. Ở các nồng độ thấp của terbinafin, terbinafin có tác dụng diệt nấm đối với nấm da, nấm mốc và một số loại nấm lưỡng hình. Tác dụng đối với nấm men là diệt nấm hoặc kháng nấm, tùy thuộc vào loài.

Terbinafin đặc biệt có ảnh hưởng lên giai đoạn đầu của quá trình sinh tổng hợp sterol của nấm. Điều này dẫn đến sự thiếu hụt ergosterol và sự tích tụ nội bào của squalen do đó gây chết tế bào nấm. Terbinafin tác dụng bằng cách ức chế squalen epoxidase trong màng tế bào nấm. Enzym squalen epoxidase không có mối liên hệ nào với hệ thống cytochrom P450.

Khi dùng đường uống, nồng độ thuốc trong da có liên quan đến tác dụng diệt nấm.

14. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống, terbinafin được hấp thu tốt (> 70%) và sinh khả dụng tuyệt đối của terbinafin từ dạng viên nén là khoảng 50% do bị chuyển hóa lần đầu. Một liều uống duy nhất 250 mg terbinafin đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 1,30 µg/ml trong vòng 1,5 giờ sau khi dùng. Nồng độ trong huyết tương giảm 3 pha với thời gian bán thải pha cuối là 16,5 giờ. Tại ngày thứ 28, khi đã đạt đến khoảng 70% nồng độ ở trạng thái ổn định, nồng độ đỉnh của terbinafin cao hơn khoảng 25% và AUC huyết tương tăng lên 2,3 lần so với khi chỉ dùng một liều đơn. Từ sự gia tăng AUC huyết tương có thể tính được thời gian bán thải là khoảng 30 giờ. Sinh khả dụng của terbinafin bị ảnh hưởng vừa phải bởi thức ăn (AUC tăng ít hơn 20%), nhưng không đủ để yêu cầu điều chỉnh liều.

Phân bố

Terbinafin liên kết mạnh với protein huyết tương. Thuốc nhanh chóng khuếch tán qua lớp trung bì và tập trung ở lớp sừng ưa mỡ. Terbinafin cũng được bài tiết vào bã nhờn, do đó có nồng độ cao trong nang tóc, tóc và vùng da tiết nhiều bã nhờn. Cũng có bằng chứng cho thấy terbinafin được phân phối vào móng tay trong vài tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

Chuyển hóa

Terbinafin được chuyển hóa nhanh và nhiều bởi ít nhất 7 isoenzym CYP với sự đóng góp chính của CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 và CYP2C19. Sự biến đổi sinh học tạo ra các chất chuyển hóa không có hoạt tính kháng nấm và được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.

Thải trừ

Không quan sát thấy thay đổi về dược động học phụ thuộc vào tuổi có ý nghĩa trên lâm sàng nhưng tốc độ thải trừ có thể giảm ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, dẫn đến nồng độ terbinafin trong máu cao hơn.

Các nghiên cứu dược động học đơn liều ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin <50 ml/ phút) hoặc có bệnh gan từ trước cho thấy độ thanh thải của terbinafin có thể giảm khoảng 50%.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 7 viên nén.

16. Điều kiện bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

17. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tiêu chuẩn chất lượng

Nhà sản xuất.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

JSC “Farmak”

74, Kyrylivska str., Kyiv, 04080, Ukraina.