

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
TERBIZED 250
(Viên nén terbinafine 250 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén có chứa:

Thành phần hoạt chất: Terbinafine (dưới dạng terbinafine hydrochloride): 250mg

Thành phần tá dược: cellulose vi tinh thể, natri starch glycolat, tinh bột ngô, hypromellose, silica keo khan, talc tinh chế, magnesi stearate.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén không bao màu trắng, hình oval, hai mặt lõm và nhẵn.

CHỈ ĐỊNH:

Nhiễm nấm da và móng gây bởi *Trichophyton* (như *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* và *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafine đường uống chỉ định cho điều trị bệnh nấm ngoài da (ringworm) (nấm da toàn thân-tinea corporis, nấm đùi-tinea cruris và nấm da chân-tinea pedis) khi việc điều trị bằng đường uống được coi là thích hợp do vị trí nhiễm nấm, mức độ nặng và kích thước khu vực bị nhiễm nấm.

Terbinafine đường uống được chỉ định trong điều trị bệnh nấm móng.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Người lớn: 1 viên (250 mg) x 1 lần/ngày.

Thời gian điều trị tùy thuộc vào chỉ định và mức độ nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn da:

Nấm da chân (tinea pedis) (ở khe ngón, gan bàn chân/bàn chân): 2 – 6 tuần

Nấm da toàn thân (tinea corporis): 4 tuần

Nấm bẹn (tinea cruris): 2 - 4 tuần

Nấm móng (Onychomycosis):

Thời gian điều trị ở hầu hết bệnh nhân là từ 6 tuần – 3 tháng. Thời gian điều trị dưới 3 tháng ở bệnh nhân nấm móng tay, móng chân (trừ móng chân cái), hoặc bệnh nhân trẻ. Đối với điều trị nhiễm nấm móng chân cái, thường 3 tháng điều trị là đủ mặc dù một số bệnh nhân có thể cần phải điều trị 6 tháng hoặc lâu hơn. Ở bệnh nhân phát triển móng chậm có thể cần thời gian điều trị dài hơn.

Các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn có thể không biến mất hoàn toàn cho đến vài tuần sau khi kết thúc điều trị.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy gan: Terbinafine chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan thể hoạt động hoặc mạn tính.

Suy thận: chưa có nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng terbinafine ở bệnh nhân suy thận, do đó, không khuyến cáo dùng ở nhóm bệnh nhân này.

Sử dụng ở trẻ em: Một báo cáo về an toàn khi sử dụng terbinafine đường uống ở trẻ em, bao gồm 314 bệnh

nhân trong một nghiên cứu sau khi sản phẩm lưu hành trên thị trường, đã cho thấy các tác dụng không mong muốn ở trẻ em là tương tự với ở người lớn. Không có bằng chứng về các tác dụng ngoại ý mới, bất thường so với ở người lớn. Tuy nhiên, dữ liệu còn hạn chế nên không khuyến cáo sử dụng ở trẻ em.

Sử dụng ở người cao tuổi: Không có bằng chứng cho thấy rằng các bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên) cần liều lượng khác hoặc chịu tác dụng phụ khác hơn so với những bệnh nhân trẻ. Khả năng suy gan hoặc thận nên được xem xét trong nhóm tuổi này.

Cách dùng:

Uống viên thuốc với nước. Nên uống thuốc vào 1 thời điểm cố định trong ngày khi đói hoặc sau bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Không nên sử dụng thuốc ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với terbinafine và các thành phần của thuốc.

Bệnh gan thể hoạt động hoặc mạn tính.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Chức năng gan: Terbinafine dạng viên nén chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan thể hoạt động hoặc mạn tính. Trước khi kê thuốc này, bệnh nhân cần được đánh giá chức năng gan.

Độc tính gan có thể xuất hiện ở các bệnh nhân có và không có bệnh gan trước đó, do đó, khuyến cáo kiểm tra chức năng gan định kỳ (sau 4-6 tuần điều trị). Nếu có bất kỳ sự gia tăng trong kiểm tra chức năng gan, ngừng thuốc ngay lập tức.

Rất hiếm các trường hợp suy gan nặng (có thể dẫn tới tử vong hoặc cấy ghép gan) đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng terbinafine dạng viên nén. Phần lớn các trường hợp suy gan là các bệnh nhân có trạng thái tiềm ẩn nghiêm trọng.

Bệnh nhân được kê viên nén terbinafine cần được hướng dẫn báo cáo ngay các triệu chứng hoặc dấu hiệu rối loạn chức năng gan như ngứa, buồn nôn dai dẳng không giải thích được, giảm thèm ăn, chán ăn, vàng da, nôn, mệt mỏi, đau bụng trên bên phải, nước tiểu sẫm màu, hoặc phân nhạt màu. Bệnh nhân có các triệu chứng này cần dừng thuốc và được đánh giá chức năng gan ngay lập tức.

Tác động trên da liễu: Các phản ứng nghiêm trọng trên da (như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phát ban với tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân) đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân dùng viên nén terbinafine. Nếu phát ban xảy ra, cần dừng thuốc.

Cần thận trọng ở bệnh nhân bị vảy nến, do có các trường hợp hiếm gặp cấp vảy nến đã được báo cáo.

Tác động trên huyết học: Rất hiếm các trường hợp loạn tạo máu (giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu) đã được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị bằng viên nén terbinafine. Nguyên nhân loạn tạo máu xảy ra với bệnh nhân điều trị bằng viên nén terbinafine cần được đánh giá và xem xét thay đổi trong phương pháp điều trị, kể cả dùng điều trị bằng viên nén terbinafine.

Chức năng gan: Ở các bệnh nhân suy gan (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc creatinin huyết thanh > 300µmol/l), chưa có nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng terbinafine, do đó, không khuyến cáo sử dụng.

Khuyến cáo và thận trọng khác: Cần thận trọng khi dùng viên nén terbinafine ở bệnh nhân lupus ban đỏ do đã có báo cáo rất hiếm về các trường hợp này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tác động của các thuốc khác lên terbinafine:

Việc thanh thải terbinafine trong huyết tương có thể bị thúc đẩy nhanh hơn bằng các thuốc gây cảm ứng chuyển hóa và có thể bị ức chế bởi các thuốc ức chế cytochrom P450. Khi việc dùng đồng thời các thuốc này là cần thiết, liều lượng của viên nén terbinafine cần được điều chỉnh cho phù hợp.

Các thuốc sau đây có thể tăng tác dụng hay nồng độ terbinafine trong huyết tương:

Cimetidin: giảm độ thanh thải của terbinafine 30%.

Fluconazol gây tăng C_{max} và AUC của terbinafine tương ứng 52% và 69%, do ức chế cả enzym CYP2C9 và CYP3A4. Điều tương tự xảy ra với các thuốc ức chế CYP2C9 và CYP3A4 như ketoconazol và amiodaron.

Các thuốc sau đây làm giảm tác dụng hay nồng độ terbinafine trong huyết tương:

Rifampicin gây tăng độ thanh thải của terbinafine 100%.

Tác dụng của terbinafine lên các thuốc khác:

Terbinafine có thể tăng tác dụng hay nồng độ trong huyết thanh của các thuốc sau đây:

Caffein: terbinafine giảm độ thanh thải caffein dùng đường tĩnh mạch 21%.

Các thuốc bị chuyển hóa chính bởi CYP2D6: các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã cho thấy terbinafine ức chế sự chuyển hóa trung gian bởi CYP2D6. Phát hiện này có thể có tương quan lâm sàng đối với bệnh nhân dùng các thuốc bị chuyển hóa chính bởi CYP2D6, như một số thuốc thuộc các nhóm sau: thuốc chống trầm cảm 3 vòng (TCA's), thuốc chẹn beta, chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSIRs), thuốc chống loạn nhịp (nhóm 1A, 1B và 1C), chất ức chế monoamin oxidase (MAO-Is) nhóm B, đặc biệt nếu các thuốc này có khoảng điều trị hẹp.

Terbinafine làm giảm độ thanh thải của desipramin 82%.

Trong các nghiên cứu ở người khỏe mạnh, có sự chuyển hóa dextromethorphan (thuốc ho và là cơ chất của CYP2D6) bình thường, terbinafine gây tăng tỉ lệ chuyển hóa dextromethorphan/dextrophan trong nước tiểu trung bình từ 16 đến 97 lần. Do đó, terbinafine có thể chuyển người có chức năng chuyển hóa CYP2D6 bình thường (kiểu gen) thành chuyển hóa kém (kiểu hình).

Thông tin về các thuốc dùng cùng với viên nén terbinafine mà không có tương tác hoặc tương tác không đáng kể:

Các nghiên cứu được tiến hành *in vitro* ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy terbinafine ức chế hoặc cảm ứng không đáng kể độ thanh thải của các thuốc chuyển hóa qua các enzym khác ngoài cytochrom P450

(như tolbutamin, terfenadin, triazolam, thuốc tránh thai đường uống), trừ các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP2D6. Terbinafine không ảnh hưởng tới sự thanh thải của antipyrin hay digoxin.

Terbinafine không có ảnh hưởng tới dược động học của fluconazol. Do đó, không có tương tác tương quan lâm sàng giữa terbinafine và các dạng phối hợp cotrimoxazol (trimethoprim và sulfamethoxazol), zidovudin hay theophyllin.

Một số trường hợp rối loạn kinh nguyệt (chu kỳ không đều hoặc băng huyết) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng viên nén terbinafine đồng thời với các thuốc tránh thai đường uống, mặc dù tỉ lệ mắc các rối loạn này vẫn duy trì ở những bệnh nhân chỉ uống thuốc tránh thai đường uống.

Terbinafine có thể gây giảm tác dụng hay nồng độ thuốc trong huyết tương của các thuốc sau:

Terbinafine gây tăng độ thanh thải của ciclosporin 15%.

Thay đổi INR và/hoặc thời gian prothrombin đã được báo cáo hiếm gặp ở các bệnh nhân dùng terbinafine đồng thời với warfarin.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ.

Phụ nữ mang thai: Các nghiên cứu về sinh sản và độc tính thai nhi cho thấy không có phản ứng ngoại ý nào. Do rất hạn chế kinh nghiệm lâm sàng ở phụ nữ mang thai, không nên dùng viên nén terbinafine trong quá trình mang thai trừ khi việc điều trị bằng terbinafine đường uống phải thật cần thiết và lợi ích đối với người mẹ phải vượt xa nguy cơ đối với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú: Terbinafine bài tiết qua sữa mẹ, vì thế khuyến không nên dùng cho phụ nữ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của viên nén terbinafine trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những bệnh nhân bị chóng mặt do tác dụng không mong muốn cần tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn thường từ nhẹ đến trung bình và thoáng qua. Các phản ứng ngoại ý dưới đây đã được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng và từ quá trình lưu hành thuốc trên thị trường.

Phân loại tần số các phản ứng ngoại ý được định nghĩa như sau:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$, $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$, $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); rất hiếm gặp ($<1/10000$), không rõ (không tính toán được tần số từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết:

Rất hiếm gặp: giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu hạt.

Không rõ: thiếu máu giảm toàn thể huyết cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Rất hiếm gặp: phản ứng phản vệ (bao gồm phù mạch), lupus ban đỏ hệ thống và da.

Không rõ: phản ứng phản vệ, phản ứng giống bệnh huyết thanh.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:

Rất hay gặp: giảm thèm ăn.

Rối loạn tâm thần:

Không rõ: lo lắng và triệu chứng trầm cảm thứ phát tới rối loạn vị giác.

Rối loạn hệ thần kinh:

Hay gặp: đau đầu.

Ít gặp: rối loạn vị giác, mất vị giác, thường phục hồi vài tuần sau ngừng thuốc. Các trường hợp riêng lẻ kéo dài trạng thái rối loạn vị giác đã được báo cáo, đôi khi có dẫn tới giảm ăn uống và giảm cân đáng kể.

Hiếm gặp: dị cảm, giảm xúc giác, chóng mặt.

Không rõ: mất khứu giác bao gồm mất khứu giác vĩnh viễn và giảm khứu giác.

Rối loạn tai và tai trong:

Rất hiếm gặp: chóng mặt.

Không rõ: kém thính giác, nghe kém, ù tai.

Rối loạn mạch:

Không rõ: viêm mạch.

Rối loạn tiêu hóa:

Rất hay gặp: triệu chứng dạ dày ruột (cảm giác đầy bụng, khó tiêu, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy).

Không rõ: viêm tụy.

Rối loạn gan-mật:

Hiếm gặp: các trường hợp rối loạn chức năng gan nghiêm trọng, tăng men gan, vàng da, ứ mật và viêm gan. Nếu xuất hiện rối loạn chức năng gan, cần ngừng thuốc. Suy gan nặng đã được báo cáo rất hiếm gặp (một số dẫn tới tử vong, hoặc cần ghép gan). Đa số các trường hợp suy gan, bệnh nhân đều có bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng và mối quan hệ nhân quả với việc dùng viên nén terbinafine là không chắc chắn.

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hay gặp: phản ứng da dạng không nghiêm trọng (phát ban, nổi mề đay).

Rất hiếm gặp: phản ứng da nghiêm trọng (như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc), nhạy cảm ánh sáng (như bệnh da ánh sáng, phản ứng dị ứng nhạy cảm ánh sáng và bệnh phát ban đa dạng do ánh sáng, rụng tóc, nếu xảy ra ban đỏ da tiến triển, nên ngừng thuốc).

Không rõ: vảy nến hoặc đợt cấp của vảy nến, phản ứng da nghiêm trọng (như mủ toàn thân cấp tính (AGEP)).

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết:

Rất hay gặp: phản ứng cơ xương khớp (đau khớp, đau cơ).

Không rõ: tiêu cơ vân.

Rối loạn toàn thân:

Hiếm gặp: khó chịu.

Không rõ: mệt mỏi, bệnh giống cúm, sốt.

Xét nghiệm:

Không rõ: tăng creatinin phosphokinase máu.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ khi dùng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo. Sau khi dùng liều tới 5g, bệnh nhân bị buồn nôn, đau vùng thượng vị và chóng mặt. Bệnh nhân đã phục hồi hoàn toàn. Việc điều trị khuyến cáo của quá liều là đào thải thuốc, chủ yếu là dùng than hoạt và liệu pháp điều trị triệu chứng nếu cần thiết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: tác nhân chống nấm đường uống; Mã ATC: D01BA02.

Terbinafine là một allylamin có phổ kháng nấm rộng. Terbinafine ở nồng độ thấp có khả năng kháng nấm ngoài da, nấm mốc và một số loại nấm lưỡng hình. Tác động diệt hay kháng nấm men tùy thuộc vào chủng loại nấm.

Terbinafine can thiệp chọn lọc vào giai đoạn sớm của quá trình sinh tổng hợp sterol ở nấm. Điều này dẫn đến sự thiếu hụt ergosterol và tăng tích lũy squalen trong nội bào, làm chết tế bào nấm. Terbinafine phát huy tác dụng bằng cách ức chế epoxidase aqualen trong màng tế bào nấm. Enzym squalen epoxidase không gắn kết với hệ cytochrom P450.

Khi dùng đường uống, nồng độ thuốc ở da đạt mức độ liên quan đến hoạt động diệt nấm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, terbinafine được hấp thu tốt (>70%) từ đường tiêu hóa. Sau khi uống liều đơn terbinafine 250 mg, nồng độ đỉnh đạt 1,30 µg/ml trong vòng 1,5 giờ. Ở trạng thái ổn định (70% trạng thái ổn định đạt được trong vòng 28 ngày), so với liều đơn, nồng độ đỉnh của terbinafine cao hơn trung bình 25% và AUC tăng lên gấp 2,3 lần. Từ việc AUC huyết tương tăng, có thể tính toán được thời gian bán thải khoảng 30 giờ. Sinh khả dụng của terbinafine bị ảnh hưởng bởi thức ăn (AUC tăng dưới 20%), nhưng không cần điều chỉnh liều.

Terbinafine gắn mạnh với protein huyết tương. Thuốc khuếch tán nhanh qua biểu bì và tập trung ở màng ưa lipid. Terbinafine cũng được tiết ra từ tuyến bã nhờn, vì thế có nồng độ cao hơn nang lông, tóc và da nhờn. Có bằng chứng rằng terbinafine được phân bố vào đĩa móng tay trong vòng vài tuần đầu điều trị.

Terbinafine được chuyển hóa nhanh chóng và mạnh bởi ít nhất 7 isoenzym CYP với sự tham gia chính của CYP2A9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 và CYP2C19. Chất chuyển hóa không có hoạt tính sinh học và được bài tiết chủ yếu trong nước tiểu.

Không quan sát thấy sự thay đổi trong dược động học phụ thuộc tuổi tác có tương quan về mặt lâm sàng nhưng tốc độ thải trừ có thể bị giảm ở bệnh nhân suy thận, dẫn tới nồng độ terbinafine cao hơn trong máu.

Các nghiên cứu dược động học liều đơn ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) hoặc người có bệnh gan đã cho thấy sự thanh thải của viên nén terbinafine có thể giảm khoảng 50%.

ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 4 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

AGIO PHARMACEUTICALS LIMITED

Địa chỉ: T-81, 82, M.I.D.C, Bhosari, Pune 411026 Maharashtra state, India (Ấn Độ)