

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Terbinafin Mylan 250 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje terbinafinium-chlorid v množstve ekvivalentnom 250 mg terbinafinu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až sivobiele, okrúhle, bikonvexné tablety; na jednej strane sa nachádza označenie „TF“, deliaca ryha a označenie „250“; na druhej strane je označenie „G“.

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Tinea capitis.
- Liečba hubových infekcií kože ako tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, v prípade ak sa perorálna liečba považuje za primeranú vzhľadom na lokalizáciu, závažnosť alebo rozsah infekcie.
- Onychomykóza vyvolaná dermatofytmi (pozri časť 5.1).

Poznámka: Perorálne podávané tablety terbinafinu nie sú účinné na Pityriasis versicolor alebo vaginálnu kandidózu.

Majú sa vziať do úvahy národné odporúčania týkajúce sa správneho používania a predpisovania antimykotík.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí*

250 mg jedenkrát denne.

Dĺžka liečby závisí od indikácie a od závažnosti infekcie.

- *Kožné infekcie:*

Na usmernenie:

- Tinea pedis (typ interdigitálny, plantárny/mokasínový) 2 – 6 týždňov,
- Tinea corporis alebo tinea cruris 2 – 4 týždne.

Po mykologickom vyličení môže uplynúť niekoľko týždňov, kým ťažkosti pacienta a príznaky infekcie úplne vymiznú.

- *Infekcie vlasov a pokožky hlavy:*

Na usmernenie:

- Tinea capitis 4 týždne.

Tinea capitis sa vyskytuje prevažne u detí.

- *Onychomykóza:*

Liečba zvyčajne trvá 6 – 12 týždňov.

- *Onychomykóza nechtov rúk:*

Takmer vo všetkých prípadoch onychomykózy nechtov rúk bude dostačujúca liečba v trvaní 6 týždňov.

- *Onychomykóza nechtov nôh:*

Takmer vo všetkých prípadoch onychomykózy nechtov nôh bude dostačujúca liečba v trvaní 12 týždňov. U niektorých pacientov s pomalým rastom nechtov môže byť potrebná liečba v trvaní 6 mesiacov alebo dlhšie.

Optimálny klinický výsledok sa pri hubových infekciách nechtov dosiahne až po niekoľkých mesiacoch po mykologickom vyličení a ukončení liečby. To závisí od času potrebného na narastenie zdravého nechtu.

#### *Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov*

##### *Porucha funkcie pečene*

Terbinafín vo forme tabliet sa neodporúča pacientom s chronickým alebo aktívnym ochorením pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Použitie terbinafínu vo forme tabliet sa adekvátne neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek a preto sa použitie v tejto skupine neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Starší pacienti*

K dispozícii nie sú žiadne dôkazy, naznačujúce, že starší pacienti (65 rokov a viac) potrebujú iné dávkovanie alebo sa u nich vyskytujú iné nežiaduce účinky ako u mladších pacientov. Pri predpisovaní terbinafínu vo forme tabliet pacientom z tejto vekovej skupiny je potrebné zvážiť možnosť existujúcej poruchy funkcie pečene alebo obličiek (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

##### *Pediatrická populácia*

Bolo zistené, že tablety terbinafínu sú dobre tolerované u detí starších ako 2 roky.

Hmotnosť 15 – 20 kg	62,5 mg denne (musí sa použiť alternatívny produkt – na dosiahnutie tejto dávky)
Hmotnosť 20 – 40 kg	125 mg (polovica 250 mg tablety) denne
Hmotnosť > 40 kg	250 mg (jedna 250 mg tableta) denne

O liečbe detí mladších ako 2 roky nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť s vodou. Tablety sa majú užívať v rovnakom čase každý deň nalačno alebo po jedle. Príjem potravy nemá vplyv na biologickú dostupnosť terbinafinu.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha funkcie obličiek.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Funkcia pečene

Terbinafin vo forme tabliet sa neodporúča pacientom s chronickým alebo aktívnym ochorením pečene.

Farmakokinetické štúdie s použitím jednorazovej dávky u pacientov s už existujúcim ochorením pečene preukázali, že klírens terbinafinu sa môže znížiť približne o 50 %.

Pred predpísaním terbinafinu sa majú vyhodnotiť základné funkcie pečene. Hepatotoxicita sa môže vyskytnúť u pacientov s už prítomným ochorením pečene alebo bez neho, preto sa odporúča periodické sledovanie (po 4 – 6 týždňoch liečby) funkčných testov pečene. V prípade zhoršenia funkcie pečene sa má liečba terbinafinom ihneď ukončiť. U pacientov liečených terbinafinom boli hlásené zriedkavé prípady závažného zlyhania pečene (niektoré končiace smrťou alebo potrebou transplantácie pečene). Vo väčšine prípadov zlyhania pečene mali pacienti závažné základné systémové ochorenie a príčinná súvislosť s užitím terbinafinu bola nejasná (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacientov, ktorým sa predpíše terbinafin treba upozorniť, aby lekárovi okamžite hlásili akékoľvek prejavy nevysvetliteľnej pretrvávajúcej nauzey, zníženej chuti do jedla, únavu, vracanie, bolesť v pravej hornej časti brucha, žltáčku, tmavý moč alebo svetlú stolicu. Pacienti s takýmito prejavmi majú ukončiť perorálne užívanie terbinafinu a okamžite sa musí vyšetriť funkcia ich pečene (pozri časť 4.8).

#### Dermatologické účinky

Závažné kožné reakcie (napr. Stevenson-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) boli veľmi zriedkavo hlásené u pacientov užívajúcich terbinafin. Ak sa vyskytne progresívna kožná vyrážka, je potrebné ukončiť liečbu terbinafinom.

Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite ukončili liečbu a vyhľadali lekára pri výskyte nasledovných symptómov: vysoká horúčka alebo bolesti hrdla, svrbenie, diseminované kožné poruchy alebo kožné ochorenia s postihnutím sliznice (pozri časť 4.8).

Terbinafin sa má užívať s opatnosťou pri už existujúcej psoriáze alebo systémovom lupuse, z dôvodu hlásení výskytov alebo zhoršenia psoriázy alebo kožného/systémového lupus erythematosus po uvedení lieku na trh.

#### Hematologické účinky

U pacientov liečených terbinafinom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady porúch krvi (neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia, pancytopenia). Etiológia všetkých porúch krvi, ktoré sa vyskytnú u pacientov liečených terbinafinom sa má vyhodnotiť a má sa zvážiť možnosť zmeny liečebného postupu, vrátane ukončenia liečby terbinafinom.

## Funkcia obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min alebo sérový kreatinín vyšší ako 300 mikromol/l) sa použitie terbinafinu dostatočne neskúmalo, a preto sa neodporúča (pozri časť 5.2).

## Interakcie

Štúdie *in vitro* a *in vivo* ukázali, že terbinafin inhibuje metabolizmus CYP2D6.

## Pediatrická populácia

O liečbe detí mladších ako 2 roky nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

## Pomocné látky

Terbinafin Mylan obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv iných liekov na terbinafin

Plazmatický klírens terbinafinu môže byť zrýchlený liekmi, ktoré indukujú metabolizmus a spomalený liekmi inhibujúcimi cytochróm P450. Ak je potrebné súbežné podávanie takýchto liekov, dávkovanie terbinafinu sa má primerane upraviť.

*Nasledujúce lieky môžu zvýšiť účinok alebo plazmatickú koncentráciu terbinafinu:*

- cimetidín znížil klírens terbinafinu o 33 %.
- flukonazol zvýšil C<sub>max</sub> o 52 % a AUC terbinafinu o 69 % z dôvodu inhibície enzýmov CYP2C9 a CYP3A4. Podobný nárast expozície sa môže vyskytnúť pri súbežnom podávaní terbinafinu a iných liekov inhibujúcich CYP2C9 a CYP3A4, ako sú ketokonazol a amiodarón.

*Nasledujúce lieky môžu znížiť účinok alebo plazmatickú koncentráciu terbinafinu:*

- Rifampicín zvýšil klírens terbinafinu o 100 %.

### Vplyv terbinafinu na iné lieky

*Terbinafin môže zvýšiť účinok alebo plazmatickú koncentráciu nasledujúcich liekov:*

- Kofeín: terbinafin znížil klírens kofeínu podávaného intravenózne o 19 %
- Látky metabolizované najmä prostredníctvom CYP2D6: *in vitro* a *in vivo* štúdie ukázali, že terbinafin inhibuje metabolizmus sprostredkovaný CYP2D6. Tento poznatok môže mať klinický význam pre látky metabolizované hlavne CYP2D6, napr. niektoré látky z nasledujúcich tried liekov – tricyklické antidepresíva (TCA), beta-blokátory, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), antiarytmiká (vrátane triedy 1A, 1B a 1C) a inhibítory monoaminoxidázy (MAO) typu B, najmä ak majú aj úzky terapeutický index (pozri časť 4.4).
- Terbinafin znížil klírens desipramínu o 82 %.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi charakterizovanými ako extenzívni metabolizéri dextrometorfánu (antitusikum a CYP2D6 skúšobný substrát), terbinafin zvýšil pomer metabolizmu dextrometorfán/dextrofán v moči priemerne 16 až 97-krát. V dôsledku toho môže terbinafin zmeniť extenzívnych CYP2D6 metabolizérov na pomalých metabolizérov.

*Terbinafin môže znížiť účinok alebo plazmatickú koncentráciu nasledujúcich liekov:*

- Terbinafin zvýšil klírens cyklosporínu o 15 %

Zaznamenali sa zriedkavé prípady zmien v INR a/alebo protrombínovom čase u pacientov užívajúcich súbežne terbinafín a warfarín.

Informácie o iných liekoch, ktoré pri súbežnom užívaní s terbinafínom, vedú k zanedbateľnej reakcii alebo žiadnej interakcii

Podľa výsledkov štúdií *in vitro* a na zdravých dobrovoľníkoch, terbinafín má zanedbateľný potenciál tlmiť alebo zvýšiť klírens väčšiny liekov metabolizovaných systémom cytochrómu P450 (napr. terfenadínu, triazolamu, tolbutamidu alebo perorálnych kontraceptív), s výnimkou liekov metabolizovaných enzýmom CYP2D6 (pozri vyššie).

Terbinafín neovplyvňuje klírens fenazónu ani digoxínu.

Terbinafín neovplyvnil farmakokinetiku flukonazolu. Navyše nebola žiadna klinicky relevantná interakcia medzi terbinafínom a kotrimoxazolom (trimetoprim a sulfametoxazol), zidovudínom alebo teofylínom.

Zaznamenali sa prípady porúch menštruácie (ako sú nepravidelný cyklus, náhle krvácanie, medzimenštruačné krvácanie a amenorea) u pacientok užívajúcich tablety terbinafínu súbežne s perorálnymi kontraceptívami, aj keď výskyt týchto porúch napriek tomu ostáva v rámci incidencie u pacientok užívajúcich samotné perorálne kontraceptíva.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Štúdie fetálnej toxicity a fertility na zvieratách nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky (pozri časť 5.3). Keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití terbinafínu u gravidných žien, terbinafín sa nemá užívať počas gravidity, ak klinický stav ženy nevyžaduje liečbu perorálne podávaným terbinafínom a možný prínos pre matku neprevyšuje riziká pre plod.

##### Dojčenie

Terbinafín sa vylučuje do ľudského mlieka, a preto sa nemá používať počas dojčenia.

##### Fertilita

Štúdie fetálnej toxicity a fertility na zvieratách nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, zamerané na ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje počas užívania terbinafínu. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závrat ako nežiaduci účinok lieku, sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce reakcie sa vyskytli zhruba u 10 % pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie sú zvyčajne prechodného charakteru. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú najčastejšie sú nežiaduce reakcie gastrointestinálneho traktu (5 %).

Nasledujúce nežiaduce účinky sa pozorovali počas klinických skúšaní alebo po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie výskytu, najčastejšie ako prvé, s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

### Poruchy krvi a lymfatického systému

*Menej časté:* Anémia.  
*Zriedkavé* Neutropénia, trombocytopénia.  
*Veľmi zriedkavé:* Agranulocytóza, pancytopénia (pozri časť 4.4).

### Poruchy imunitného systému

*Zriedkavé:* Anafylaktické reakcie, reakcia podobná sérovej chorobe.  
*Veľmi zriedkavé* Anafylaktoidná reakcia, angioedém, manifestácia alebo zhoršenie kožného a systémového lupus erythematosus.

### Poruchy metabolizmu a výživy

*Veľmi časté:* Znížená chuť do jedla.

### Psychické poruchy

*Časté:* Depresia.  
*Menej časté:* Úzkosť.  
*Veľmi zriedkavé:* Príznaky depresie sú dôsledkom dysgeuzie.

### Poruchy nervového systému

*Veľmi časté:* Bolesť hlavy.  
*Časté:* Malátnosť, dysgeuzia vrátane ageuzie \*\*, závrat.  
*Menej časté:* Parestézia, hypestézia.  
*Neznáme\*:* Strata čuchu vrátane trvalej straty čuchu, hyposmia.

### Poruchy oka

*Časté:* Zhoršené videnie.  
*Neznáme\*:* Rozmazané videnie, zhoršená ostrosť videnia.

### Poruchy ucha a labyrintu

*Menej časté:* Tinnitus.  
*Neznáme\*:* Hypakúzia, porucha sluchu.

### Poruchy ciev

*Neznáme\*:* Vaskulitída.

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

*Veľmi časté:* Abdominálna distenzia, porucha trávenia, nauzea, abdominálna bolesť, hnačka.  
*Neznáme\*:* Pankreatitída.

### Poruchy pečene a žľových ciest

*Zriedkavé:* Zlyhanie pečene, hepatitída, žltacka, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, hepatobiliárna dysfunkcia, najmä vo forme cholestázy a v zriedkavých prípadoch pečeňová nedostatočnosť (pozri časť 4.4)  
*Veľmi zriedkavé:* Zlyhanie pečene s následnou transplantáciou pečene alebo smrťou. Vo väčšine týchto prípadov mali pacienti závažné základné ochorenia.

### Poruchy kože a podkožného tkaniva

<i>Veľmi časté:</i>	Vyrážka, žihľavka.
<i>Menej časté:</i>	Fotosenzitívne reakcie (ako je fotodermatóza, fotosenzitívne alergické reakcie a polymorfne vyrážky zo svetla).
<i>Zriedkavé:</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza V prípade výskytu progresívnej kožnej vyrážky je potrebné liečbu ukončiť.
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	Multiformný erytém, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, <i>Acute generalized exanthematous pustulosis</i> ), toxická vyrážka, exfoliatívna dermatitída, bulózna dermatitída, psoriáze podobné vyrážky alebo zhoršenie psoriázy, alopecia
<i>Neznáme*:</i>	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

<i>Veľmi časté:</i>	Artralgia a myalgia. Tieto sa môžu objaviť ako súčasť hypersenzitívnej reakcie v spojení s kožnými alergickými reakciami.
<i>Neznáme*:</i>	Rabdomyolýza.

### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

*Veľmi zriedkavé* Nepravidelná menštruácia a medzimenštruačné krvácanie.

### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

<i>Časté:</i>	Vyčerpanosť.
<i>Menej časté:</i>	Pyrexia.
<i>Neznáme*:</i>	Ochorenie podobné chrípke.

### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

<i>Menej časté:</i>	Znížená hmotnosť***.
<i>Neznáme*:</i>	Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi.

\* Nasledujúce nežiaduce reakcie boli identifikované po uvedení terbinafinu na trh prostredníctvom spontánnych hlásení a prípadov popísaných v literatúre. Vzhľadom k tomu, že tieto reakcie sú hlásené dobrovoľne od populácie neurčitej veľkosti, nie je možné poskytnúť spoľahlivý odhad ich frekvencie. Z tohto dôvodu sú zaradené ako „neznáme“.

\*\* Dysgeúzia, vrátane ageúzie. Tá zvyčajne ustúpila v rámci niekoľkých týždňov po ukončení liečby. Ojedinelé prípady predĺženej hypoageúzie boli hlásené.

\*\*\* Znížená hmotnosť dôsledkom dysgeúzie.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Bolo hlásených viacero prípadov predávkovania. Užitie až do 5 g terbinafinu viedlo k bolesti hlavy, nevoľnosti, bolesti v hornej časti brušnej dutiny a k závratom. Zotavenie bolo úplné.

## Liečba

Absorpcii je možné zabrániť vyvolaním vracania alebo výplachom žalúdka, po ktorom nasleduje podanie aktívneho uhlia (adsorbent) a síranu sodného (laxatívum). V prípade potreby sa nasadí podporná symptomatická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká používané v dermatológii; antimykotiká na systémové použitie, ATC kód: D01BA02

#### Mechanizmus účinku

Terbinafín špecificky naruší biosyntézu sterolu v hubách vo včasnom štádiu. To má za následok nedostatok ergosterolu a intracelulárne hromadenie skvalénu, ktoré spôsobí smrť hubových buniek. Mechanizmus účinku terbinafínu je založený na inhibícii skvaléneoxidázy v bunkovej membráne húb.

#### Farmakodynamické účinky

Terbinafín je alylamín, ktorý má široké spektrum aktivity proti hubovým patogénom kože, vlasov a nechtovej dermatofytov ako je *Trichophyton* (napr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum* (napr. *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* a kvasinky rodu *Candida* (napr. *C. albicans*) a *Malassezia*. V nízkych koncentráciách má terbinafín fungicídny účinok na dermatofyty, plesne a niektoré dimorfné huby. Aktivita proti kvasinkám je fungicídna (*Malassezia furfur* [starý názov: *Pityrosporum orbiculare*]) alebo fungistatická; závisí od druhu.

Ak sa užije perorálne, liečivo sa koncentruje v koži, vlasoch a nechtoch v hladinách postačujúcich pre fungicídny účinok. Liečivo je stále prítomné 15-20 dní po ukončení liečby.

Terbinafín sa používa na liečbu hubových infekcií kože a nechtovej dermatofytov, spôsobených *Trichophyton* (napr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum*.

Terbinafín nie je dostatočne účinný voči väčšine kvasiniek rodu *Candida* a *Malassezia*.

Na rozdiel od lokálne podávaného terbinafínu, nie sú tablety terbinafínu účinné pri liečbe Pityriasis (tinea) versicolor.

Enzým skvaléneoxidáza nesúvisí so systémom P450.

#### Klinické štúdie

##### *Onychomykóza*

Účinnosť tabliet terbinafínu v liečbe onychomykózy je znázornená odozvou pacientov s infekciou nechtovej dermatofytov na nohách a/alebo nechtovej dermatofytov na rukách, ktorí sa zúčastnili troch Amerických/Kanadských placebo kontrolovaných klinických štúdií (SFD301, SF5 a SF1508).

Výsledky z prvej štúdie nechtovej dermatofytov na nohách, vyhodnotené v 48. týždni (12 týždňov liečby s 36 týždňami sledovania po ukončení liečby) u 70 % pacientov preukázali mykologické vyliečenie, definované ako negatívny KOH test a negatívna kultivácia. U 59 % pacientov bola liečba účinná (mykologické vyliečenie plus žiadne postihnutie nechtovej dermatofytov alebo > 5 mm nového zdravého nechtu). U 38 % pacientov bolo pozorované mykologické vyliečenie plus klinické vyliečenie (žiadne postihnutie nechtovej dermatofytov).



V druhej štúdií dermatofytickej onychomykózy nechtov na nohách, v ktorej boli tiež kultivované ne-dermatofyty, bola pozorovaná porovnateľná účinnosť voči dermatofytom. Patogénna úloha ne-dermatofytov kultivovaných za prítomnosti dermatofytickej onychomykózy nebola stanovená. Klinický význam tohto spojenia nie je známy.

Výsledky štúdie nechtov na rukách, hodnotené v 24. týždni (6 týždňov liečby s 18 týždňami sledovania po ukončení liečby), preukázali mykologické vyliečenie u 79 % pacientov, účinnú liečbu u 75 % pacientov a mykologické a klinické vyliečenie u 59 % pacientov.

Priemerná doba úspešnej liečby onychomykózy bola približne 10 mesiacov u prvej štúdie nechtov na nohách a 4 mesiace u štúdie nechtov na rukách. V prvej štúdií nechtov na nohách, klinický relaps u pacientov, ktorí boli najmenej 6 mesiacov po klinickom vyliečení a najmenej jeden rok po ukončení liečby terbinafinom bol približne 15 %.

Hubové infekcie kože (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) a kvasinkové infekcie kože spôsobené druhmi rodu *Candida* (napr. *Candida albicans*), kde sa všeobecne považuje perorálna liečba za vhodnú v dôsledku miesta, závažnosti a rozsahu infekcie.

#### *Tinea corporis, tinea cruris*

Účinnosť a bezpečnosť tabliet terbinafinu pri liečbe tinea corporis a tinea cruris bola hodnotená tromi kontrolovanými, dvojito zaslepenými, randomizovanými multicentrickými štúdiami, 5OR (4-týždňová štúdia), 6-7OR (4-týždňová štúdia) a 11-21OR (6-týždňová štúdia).

Dve dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie (5OR, 6-7OR) hodnotili účinnosť 125 mg terbinafinu dvakrát denne u pacientov s tinea corporis/cruris. Štúdie zahŕňali celkovo 43 pacientov, ktorí boli randomizovaní na terbinafin a 49 pacientov randomizovaných na placebo. Nebol žiadny významný rozdiel medzi demografickými a anamnestickými údajmi v rámci skupín. Účinnosť, preukázaná negatívnymi mykologickými testami a zmiernením klinických príznakov, bola hodnotená po 4 týždňoch a pri vyšetrení v rámci sledovania po ukončení liečby. Mykologické testovanie pozostávalo z priamej mikroskopie (prítomnosť hubového mycélia u neliečenej skupiny) a kultivácia mycélia od neliečenej skupiny (prítomnosť rastu húb). V oboch štúdiách bola pozorovaná minimálna účinnosť u pacientov liečených placebom, v porovnaní s účinnosťou perorálne podávaného terbinafinu na konci liečby a pri sledovaní po ukončení liečby. V štúdií 5OR, bolo dosiahnuté mykologické vyliečenie u 73 % pacientov a zmiernenie klinických príznakov u 54 % pacientov, ktorým bolo podávaných 125 mg terbinafinu dvakrát denne a u 89 % pacientov a 62 % pacientov v priebehu sledovania po ukončení liečby, v uvedenom poradí, v porovnaní s 0 % u pacientov, ktorí užívali placebo.

V štúdií 6-7OR, u pacientov užívajúcich 125 mg terbinafinu dvakrát denne dosiahlo na konci liečby mykologické vyliečenie 97 % pacientov a zmiernenie klinických príznakov 89 % pacientov v porovnaní s 29 %, 12 % pacientov, v uvedenom poradí, u pacientov užívajúcich placebo. Pri sledovaní po ukončení liečby bolo u pacientov liečených 125 mg terbinafinom dvakrát denne, dosiahnuté mykologické vyliečenie u 97 % pacientov a, a zmiernenie klinických príznakov u 91% pacientov, v porovnaní s 37 %, a 21 % pacientov, v uvedenom poradí, u pacientov liečených placebom.

Tretia štúdia (11-21OR), 6-týždňová, dvojito zaslepená, randomizovaná multicentrická štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť 125 mg terbinafinu, podávaného dvakrát denne a 250 mg grizeofulvínu, podávaného dvakrát denne. V analýze účinnosti bolo zahrnutých 126 pacientov v každej skupine. Táto štúdia preukázala vysokú mieru mykologického vyliečenia, ktorá bola 97 % na konci liečby a 100 % pri sledovaní pri 125 mg terbinafinu podávanom dvakrát denne (v porovnaní s 90 % a 94 % v uvedenom poradí u pacientov, ktorí užívali grizeofulvín) a významne väčšie zníženie prejavov a príznakov v študijnej skupine liečenej terbinafinom na konci liečby (93 %) a pri sledovaní (94 %) v porovnaní s referenčným liekom (86 % a 87 %, v uvedenom poradí).

### *Tinea pedis*

Dve dvojito zaslepené kontrolované štúdie porovnávali 125 mg terbinafinu podávaného dvakrát denne s placebom (39-40OR) a 250 mg grizeofulvínu podávaného dvakrát denne (20OR) počas liečby tinea pedis. V oboch štúdiách boli zaradení pacienti s chronicky recidivujúcim ochorením. V štúdií 39-40OR, 65 % pacientov liečených terbinafinom hlásilo mykologické vyliečenie pri sledovaní, zatiaľ čo žiaden z pacientov liečených placebom. Štúdia 20OR preukázala, že terbinafin je mimoriadne účinný, vyliečením u 88 % pacientov pri sledovaní po 6 týždňoch liečby, v porovnaní so 45 % pacientov užívajúcich grizeofulvín. Po 10 mesiacoch bolo u 94 % z týchto pacientov hlásené vyliečenie, v porovnaní s 30 % pacientov na grizeofulvín v tej istej populácii pacientov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní, terbinafin je dobre absorbovaný (> 70 %). Výsledkom jednej dávky 250 mg terbinafinu je priemerná maximálna koncentrácia v plazme 1,3 µg/ml do 1,5 hodín po podaní. Pri rovnovážnom stave (v 70 % prípadov sa rovnovážny stav dosiahol približne po 28 dňoch) v porovnaní s jedinou dávkou, bola maximálna koncentrácia terbinafinu v priemere o 25 % vyššia a AUC v plazme zvýšené 2,3-krát. Zvýšenie AUC v plazme umožňuje výpočet efektívneho polčasu približne 30 hodín. Biologická dostupnosť terbinafinu je mierne ovplyvnená príjmom potravy (zvýšenie AUC o menej ako 20 %), ale nie natoľko, aby vyžadovala úpravu dávky.

### Distribúcia

Terbinafin sa silno viaže na bielkoviny plazmy (99 %). Terbinafin rýchlo penetruje cez kožu a koncentruje sa v lipofilnom stratum corneum. Terbinafin sa vylučuje do kožného mazu, takže sa dosahujú jeho vysoké koncentrácie vo vlasových folikuloch a v častiach kože bohatých na ochlpenie a kožný maz. Bolo preukázané, že terbinafin penetruje do nechtov už v prvých týždňoch liečby.

### Biotransformácia

*In vitro* sa preukázalo, že terbinafin sa metabolizuje minimálne 7 izoenzýmami CYP, pričom najväčší podiel majú izoenzýmy CYP 2C9, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C8 a CYP 2C19. *In vivo* sa terbinafin rýchlo a značne premieňa na metabolity, ktoré nemajú žiaden antimykotický účinok.

### Eliminácia

Výsledkom biotransformácie sú metabolity, ktoré demonštrujú žiadnu antimykotickú aktivitu a sú vylučované hlavne močom. Opakované dávky po ktorých nasledovali rozsiahle odbery vzoriek krvi odhalili trojfázovú elimináciu s polčasom asi 16,5 dní.

### Biologická dostupnosť

Absolútna biologická dostupnosť terbinafinu z tabliet terbinafinu v dôsledku metabolizmu pri prvom prechode pečeňou je približne 50 %.

### Ďalšie osobitné populácie

Farmakokinetické vlastnosti terbinafinu pri plazmatických koncentráciách v rovnovážnom stave sa nezdajú byť závislé od veku pacienta. Rýchlosť jeho vylučovania môže byť u pacientov so slabou činnosťou pečene alebo obličiek znížená, čo môže viesť k jeho vyšším plazmatickým hladinám (pozri časť 4.2, 4.3 a 4.4).

Farmakokinetický výskum, po podaní jednej dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) alebo s už existujúcou stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene ukázal, že sa klírens terbinafinu môže znížiť približne o 50 % (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

V dlhodobých štúdiách (v trvaní až 1 rok) na potkanoch a psoch, pri perorálnom použití dávok až 100 mg/kg denne, sa nepozorovali toxické účinky na žiaden z druhov. Pri použití vysokých perorálnych dávok boli pečeň a tiež pravdepodobne aj obličky určené ako potenciálny cieľový orgán.

Perorálne štúdie karcinogénneho potenciálu na myšiach v trvaní dvoch rokov, pri použití dávok až do 130 (samce) a 156 (samice) mg/kg/deň, nepreukázali neoplastické ani iné abnormálne nálezy, ktoré by sa mohli prisúdiť liečbe. Dvojročné perorálne štúdie karcinogénneho potenciálu na potkanoch preukázali zvýšenú incidenciu nádorov pečene u samcov pri najvyšších dávkach 69 mg/kg denne -, kedy systémová expozícia bola rovnaká s klinickou expozíciou. Mechanizmus vzniku nádoru nebol stanovený. Klinický význam nie je známy. Rozdiely môžu byť spojené s peroxizómovou proliferáciou, javia sa druhovo špecifické, pretože sa nepozorovali v štúdiách karcinogenity u myší, psov ani u opíc.

Počas štúdií s použitím vysokých dávok u opíc sa pri vyšších dávkach pozorovali refrakčné poruchy sietnice (hladina netoxického efektu 50 mg/kg). Tieto poruchy sa dávali do súvislosti s prítomnosťou metabolitu terbinafinu v tkanive oka a vymizli po skončení podávania lieku. Neboli spojené s histologickými zmenami.

Štandardné série štúdií genotoxicity *in vivo* a *in vitro* neodhalili známky mutagénneho alebo klastogénneho potenciálu.

V štúdiách na potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu ani na iné reprodukčné parametre.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý koloidný oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
mikrokryštalická celulóza  
povidón K29-32  
mastenec

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al fóliové blistre, balené v papierovej škatuli obsahujúcej 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90 a 98 tabliet a 100, 250 a 500 tabliet v jednodávkových blistroch.

HDPE fľaše s PP viečkom obsahujúce 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 a 500 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Írsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

26/0114/05-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. mája 2005

Dátum predĺženia registrácie: 28. mája 2012

#### **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

05/2021