

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ONYCHOMED 250 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 281,25 mg terbinafinium-chloridu, čo zodpovedá 250 mg terbinafinu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela, okrúhla, plochá tableta s deliacou ryhou na jednej strane tablety s priemerom 10,5 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mykotické infekcie kože a nechťov vyvolané hubami rodu *Trichophyton* (napr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum*.

- Perorálny terbinafin je indikovaný pri liečbe tineí (*tinea corporis*, *tinea cruris* a *tinea pedis*), kde sa perorálna liečba považuje za vhodnú vzhľadom na miesto, závažnosť a rozsah infekcie.
- Perorálny terbinafin je indikovaný pri liečbe onychomykózy.

Je potrebné brať do úvahy lokálne usmernenia týkajúce sa rezistencie, vhodného používania a predpisovania antifungálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

250 mg raz denne.

Trvanie liečby sa líši podľa indikácie a podľa závažnosti infekcie.

Kožné infekcie

Pravdepodobné trvanie liečby:

Tinea pedis (interdigitálny, plantárny/mokasínový typ): 2 – 6 týždňov

Tinea corporis: 4 týždne

Tinea cruris: 2 – 4 týždne

Onychomykóza

U väčšiny pacientov liečba trvá 6 týždňov až 3 mesiace. Liečba kratšia ako 3 mesiace sa predpokladá u pacientov s infekciou nechťov rúk, s infekciou nechťov nôh okrem infekcie palca a u pacientov v mladom veku. Pri liečbe infekcií nechťov nôh zvyčajne postačuje 3-mesačná liečba, hoci niektorí

pacienti potrebujú liečbu 6-mesačnú a dlhšiu. Slabé vyrastanie nechta počas prvých týždňov liečby umožňuje identifikovať pacientov, u ktorých je nutná dlhšia liečba.

Úplný ústup všetkých prejavov a príznakov infekcie môže nastať až o niekoľko týždňov po mykologickej odpovedi na liečbu .

Pediatrická populácia

Vzhľadom k obmedzeným údajom používania terbinafinu u detí sa jeho používanie v tejto populácii neodporúča.

Starší pacienti

Nie sú dôkazy o tom, že by podávanie starším pacientom vyžadovalo odlišné dávkovanie, alebo že by nežiaduce účinky boli iné než u mladších pacientov. U tejto vekovej skupiny treba vziať do úvahy možnosť poruchy funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Tablety ONYCHOMED sú kontraindikované u pacientov s chronickým alebo aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Použitie perorálneho terbinafinu nebolo adekvátne skúmané u pacientov s poruchou funkcie obličiek, a preto sa u nich neodporúča (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety je potrebné zapíť vodou a užívať ich každý deň v rovnakom čase. Tablety môžu byť užívané nalačno alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Chronické alebo aktívne ochorenie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia pečene

Použitie tabliet ONYCHOMED je kontraindikované u pacientov s chronickým alebo aktívnym ochorením pečene. Pred predpísaním tabliet s terbinafinom sa má vyšetriť funkcia pečene a má vyhodnotiť akékoľvek už existujúce ochorenie pečene.

Hepatotoxicita sa môže vyskytnúť u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo bez neho. Preto je odporúčané pravidelné sledovanie pečeňových testov (po 4 – 6 týždňoch liečby). ONYCHOMED má byť v prípade elevácie pečeňových testov okamžite vysadený.

U pacientov liečených perorálnym terbinafinom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažného zlyhania pečene (niektoré sa skončili smrťou alebo si vyžiadali transplantáciu pečene). Vo väčšine prípadov zlyhania pečene mali pacienti závažné základné systémové ochorenie (pozri časť 4.3. a časť 4.8).

Pacientov, ktorým sa predpíšu tablety ONYCHOMED, je potrebné upozorniť, aby lekárovi okamžite hlásili akékoľvek prejavy a príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, ako sú pruritus, nevysvetliteľná, pretrvávajúca nauzea, znížená chuť do jedla, anorexia, žltacka, vracanie, únava, abdominálna bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, tmavý moč a svetlá stolica. Pacienti s takýmito príznakmi majú ukončiť užívanie perorálneho terbinafinu a okamžite sa má u nich vyšetriť funkcia ich pečene.

Funkcia obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 50 ml/min alebo sérový kreatinín vyšší ako 300 µmol/l) nebolo používanie terbinafinu adekvátne skúmané, a preto sa jeho podávanie neodporúča (pozri časť 5.2).

Dermatologické účinky

Veľmi zriedkavo boli hlásené u pacientov užívajúcich tablety terbinafinu závažné kožné reakcie (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi). Ak sa vyskytne progresívna kožná vyrážka, liečba tabletami terbinafinu sa má ukončiť.

ONYCHOMED je potrebné užívať s opatrnosťou u pacientov s pre-existujúcou psoriázou, lebo boli hlásené veľmi zriedkavé prípady exacerbácie psoriázy.

ONYCHOMED má byť používaný s opatrnosťou u pacientov s lupus erythematosus. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady lupus erythematosus.

Hematologické účinky

U pacientov liečených perorálnym terbinafinom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady krvných abnormalít (neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia, pancytopénia). Etiológia akýchkoľvek krvných abnormalít, ktoré sa vyskytujú u pacientov liečených perorálnym terbinafinom, sa má zhodnotiť a je potrebné zvážiť možnú zmenu liečebného režimu, vrátane ukončenia liečby tabletami ONYCHOMED.

Sodík

Tento liek 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 môžu urýchliť liečivá, ktoré indukujú metabolizmus a spomaliť ho môžu liečivá, ktoré inhibujú cytochróm P450. V prípade potreby súbežného užívania takýchto liečiv, môže byť potrebné upraviť dávkovanie lieku ONYCHOMED.

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

Cimetidín znížil klírens terbinafinu o 33 %.

Flukonazol zvýšil C_{max} o 52 % a AUC terbinafinu o 69 % prostredníctvom inhibície enzýmov CYP2C9 a CYP3A4. Podobné zvýšenie expozície sa môže vyskytnúť, ak sa súbežne s terbinafinom podávajú iné liečivá inhibujúce CYP2C9 a CYP3A4, ako sú ketokonazol a amiodarón.

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

Rifampicín zvýšil klírens terbinafinu o 100 %.

Vplyv terbinafinu na iné lieky

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

Kofeín - terbinafin znížil klírens intravenózne podávaného kofeínu o 21 %.

Látky metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2D6 – štúdie *in vitro* a *in vivo* ukázali, že terbinafin inhibuje metabolizmus sprostredkovaný CYP2D6. Toto zistenie môže mať klinický význam pre pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2D6,

napr. určité lieky z nasledujúcich skupín: tricyklické antidepresíva (TCA), betablokátory, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), antiarytmiká (vrátane triedy 1A, 1B a 1C) a inhibítory monoaminoxidázy (MAOI) typu B, najmä ak majú úzke terapeutické rozmedzie (pozri časť 4.4).

Terbinafin znížil klírens dezipramínu o 82 %.

V štúdiách u zdravých dobrovoľníkov charakterizovaných ako rýchli metabolizéry dextrometorfánu (antitusická látka a CYP2D6 skúšobný substrát), terbinafin zvýšil metabolický pomer dextrometorfán/dextrofán v moči v priemere 16 až 97-krát. Terbinafin tak môže zmeniť genotypovo silných CYP2D6 metabolizérov na fenotypovo slabých metabolizérov.

Terbinafin môže znížiť účinok nasledujúcich liečiv alebo znížiť ich plazmatickú koncentráciu:

Cyklosporín

Terbinafin zvýšil klírens cyklosporínu o 15 %.

Informácie o iných liekoch súbežne používaných s terbinafinom so žiadnou alebo len zanedbateľnou interakciou

Štúdie *in vitro* a u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že terbinafin má bezvýznamný potenciál inhibovať alebo indukovať klírens väčšiny liečiv, ktoré sú metabolizované prostredníctvom iných enzýmov cytochrómu P450 (napr. tolbutamid, terfenadín, triazolam, perorálne kontraceptíva) s výnimkou tých, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6 (pozri nižšie).

Terbinafin neovplyvňuje klírens fenazónu alebo digoxínu.

Nebol zaznamenaný žiadny vplyv terbinafinu na farmakokinetiku flukonazolu. Ďalej sa nezaznamenali žiadne klinicky významné interakcie medzi terbinafinom a potenciálne súbežne podávaným kotrimoxazolom (trimetoprim a sulfametoxazol), zidovudínom alebo teofylínom.

U pacientok, ktoré súčasne s terbinafinom užívali perorálne kontraceptíva, boli hlásené prípady porúch menštruačného cyklu (intermenštruačné krvácanie a nepravidelný cyklus), avšak výskyt týchto porúch zostáva v rozsahu ako u pacientok užívajúcich hormonálnu antikoncepciu samotnú.

Warfarín

U pacientov užívajúcich terbinafin súčasne s warfarínom boli hlásené zriedkavé prípady zmien INR a/alebo protrombínového času.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie fetálnej toxicity a fertility na zvieratách nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky. Pretože klinické skúsenosti s gravidnými ženami užívajúcimi terbinafin sú veľmi obmedzené, terbinafin sa nemá používať v gravidite, pokiaľ prínos liečby pre matku nie je väčší ako možné riziko pre plod.

Dojčenie

Terbinafin prechádza do materského mlieka, preto matky nemajú užívať terbinafin počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie fetálnej toxicity a fertility na zvieratách nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch liečby perorálnym terbinafínom na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí pociťujú ako nežiaduci účinok závrat, sa majú vyhýbať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách a počas postmarketingového sledovania sa zaznamenali nasledujúce nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa frekvencie výskytu podľa 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 (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) zahŕňajúce jednotlivé prípady.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia
Neznáme	Anémia, pancytopénia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Anafylaktoidná reakcia (vrátane angioedému), kožný a systémový lupus erythematosus
Neznáme	Anafylaktická reakcia, reakcia podobná sérovej chorobe
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	
Neznáme	Úzkosť a depresívne symptómy
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Dysgeuzia vrátane ageuzie Hypogeuzia, vrátane ageuzie, ktorá zvyčajne vymizne v rámci niekoľkých týždňov po vysadení lieku. Boli hlásené ojedinelé prípady prolongovanej hypogeuzie.
Zriedkavé	Parestézia, hypestézia, závrat
Neznáme	Anosmia, vrátane trvalej anosmie, hyposmia
Poruchy oka	
Neznáme	Porucha zraku, rozmazané videnie, znížená ostrosť zraku
Poruchy ucha a labyrintu	
Veľmi zriedkavé	Vertigo
Neznáme	Hypoakúzia, porucha sluchu, tinitus

Poruchy ciev	
Neznáme	Vaskulitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Gastrointestinálne symptómy (pocit plnosti, nafúknutia, dyspepsia, nauzea, abdominálna bolesť, diareja)
Neznáme	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Zriedkavé	Prípady závažnej hepatálnej dysfunkcie, vrátane zlyhania pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov, žltacky, cholestázy a hepatitídy. Ak dôjde k vzniku hepatálnej dysfunkcie, liečba liekom ONYCHOMED sa má ukončiť (pozri tiež časť 4.4). Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažného zlyhania pečene (niektoré sa skončili smrťou alebo si vyžiadali transplantáciu pečene). Vo väčšine prípadov zlyhania pečene mali pacienti vážne základné systémové ochorenie a príčinná súvislosť s užitím terbinafinu bola neistá.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Vyrážka, urtikária
Veľmi zriedkavé	Závažné kožné reakcie (napr. multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza) Fotosenzitivita (napr. fotodermatóza, fotosenzitívna alergická reakcia a polymorfna svetelná erupcia) Alopécia Ak dôjde k vzniku progredujúcej vyrážky, liečbu liekom ONYCHOMED treba ukončiť.
Neznáme	Psoriaziformné erupcie alebo exacerbácia psoriázy. Závažné kožné reakcie (napr. akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)). Lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Muskuloskeletálne reakcie (artralgia, myalgia).
Neznáme	Rabdomyolýza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Zriedkavé	Nepokoj
Neznáme	Únava Príznaky podobné chrípke, horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Znížená telesná hmotnosť dôsledkom dysgeúzie

Neznáme	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
---------	---

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

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania (pri dávke až do 5 g), ktoré vyvolalo bolesť hlavy, nauzeu, epigastrickú bolesť a závrat.

Odporúčaná liečba predávkovania pozostáva z eliminácie liečiva, predovšetkým podávaním aktívneho uhlia a poskytnutím symptomatickej podpornej terapie, ak je to potrebné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Terbinafín je alylamín so širokým spektrom antifungálnej účinnosti. V nízkych koncentráciách má terbinafín fungicídny účinok proti dermatofytom, plesniam a určitým dimorfným hubám. Jeho účinok na kvasinky je fungicídny alebo fungistatický, v závislosti od druhu.

Terbinafín špecifickým spôsobom naruša v hubách biosyntézu sterolov vo včasnom štádiu. To vedie k nedostatku ergosterolu a hromadeniu skvalénu v bunkách, čo má za následok smrť buniek húb. Účinok terbinafinu je založený na inhibícii skvalénepoxidázy v bunkovej stene húb. Enzým skvalénepoxidáza nesúvisí so systémom cytochrómu P450.

Perorálne podávaný terbinafín sa koncentruje v koži v hladinách potrebných pre fungicídnu činnosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je terbinafín dobre absorbovaný (> 70 %) a absolútna biodostupnosť terbinafinu ako výsledok prvého priechodu pečeňou (first-pass metabolism) je cca 50 %. Jednotlivá perorálna dávka 250 mg terbinafinu poskytovala priemernú maximálnu plazmatickú koncentráciu 1,30 µg/ml v priebehu 1,5 hodiny po podaní. V ustálenom stave v porovnaní s jednotlivou dávkou je maximálna koncentrácia terbinafinu priemerne o 25 % vyššia a plazmatická AUC sa zvýšila o faktor 2,3. Zo zvýšenia plazmatickej AUC je možné vypočítať efektívny polčas cca 30 hodín. Biodostupnosť terbinafinu je mierne ovplyvnená jedlom (zvýšenie AUC o menej ako 20 %), čo nie je dost' na to, aby bola potrebná úprava dávky.

Distribúcia

Terbinafín sa intenzívne viaže na plazmatické proteíny. Rýchlo prechádza cez kožu a koncentruje sa v lipofilnom *stratum corneum*. Terbinafín sa tiež vylučuje do kožného mazu a dosahuje sa vysoká koncentrácia vo vlasovom folikule, vlasoch a miestach kože bohatých na vlasové folikule. Sú dôkazy, že sa terbinafín distribuuje aj do nechťov v priebehu prvých niekoľko týždňov po začatí liečby.

Biotransformácia

Terbinafin je rýchlo a intenzívne metabolizovaný najmenej siedmimi CYP izoenzymami, s najväčším podielom CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 a CYP2C19.

Eliminácia

Biotransformácia poskytuje metabolity bez antifungálnej aktivity, ktoré sa vylučujú zväčša močom.

Špeciálne skupiny pacientov

Neboli pozorované žiadne na veku závislé klinicky relevantné zmeny farmakokinetiky, iba rýchlosť eliminácie môže byť znížená u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, čo vedie k vyšším hladinám terbinafinu v krvi.

Farmakokinetické štúdie po jednorazovej dávke u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) alebo s preexistujúcim ochorením pečene preukázali znížený klírens terbinafinu o približne 50 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dlhodobých štúdiách (do 1 roka) na potkanoch a psoch sa nepozorovali výrazné toxické účinky ani u jedného druhu pri perorálnych dávkach až približne 100 mg/kg denne. Pri vysokých perorálnych dávkach sa zistilo, že potenciálnymi cieľovými orgánmi sú pečeň a možno aj obličky.

Pri štúdií karcinogenity na myšiach trvajúcej 2 roky sa nezaznamenali pri perorálnom podávaní žiadne neoplastické alebo iné abnormálne nálezy, ktoré by sa dali pripísať podávaniu liečiva v dávkach až do 130 mg/kg/deň (samce) a 156 mg/kg/deň (samice). Pri štúdií karcinogenity na potkanoch trvajúcej 2 roky sa pri perorálnom podávaní pozoroval zvýšený výskyt nádorov pečene u samcov pri najvyššej dávke 69 mg/kg denne. Ukázalo sa, že zmeny, ktoré možno súvisia s proliferáciou peroxizómov, sú druhovo špecifické, pretože sa nezistili pri štúdiách karcinogenity na myšiach, psoch alebo opiciach.

Počas štúdií s vysokými dávkami na opiciach sa pri vyšších dávkach (hladina bez toxických príznakov 50 mg/kg) pozorovali refrakčné nepravidelnosti v sietnici. Tieto nepravidelnosti sa dávali do súvislosti s prítomnosťou metabolitu terbinafinu v očnom tkanive a vymizli po vysadení liečiva. Nespájali sa s histologickými zmenami.

Štandardnou sériou testov genotoxicity *in vitro* a *in vivo* sa nedokázal mutagénny alebo klastogénny potenciál.

Pri skúmaní na potkanoch a králikoch sa nepozorovali nežiaduce účinky na fertilitu alebo iné reprodukčné parametre.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ karboxymetylškrobu
hydroxypropylmetylcelulóza
mikrokryštalická celulóza
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC alebo PVDC-Al blister
Veľkosť balenia: 10, 14, 28 a 56 tabliet
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0028/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. februára 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Marec 2025