

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Terbinafin Viatris 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 vyliečení 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 vyliečení a ukončení liečby. To závisí od času potrebného na narastenie zdravého nechtu.

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

Použitie terbinafinu 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 terbinafinu 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 terbinafinu 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

- Precitlivenosť 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, žltacku, 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. Stevensov-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 CYP 2D6.

Pediatrická populácia

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

Pomocné látky

Terbinafin Viatris 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, ktoré inhibujú metabolizmus cytochrómu 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_{max} o 52 % a AUC terbinafinu o 69 % z dôvodu inhibície enzýmov CYP 2C9 a CYP 3A4. Podobný nárast expozície sa môže vyskytnúť pri súbežnom podávaní terbinafinu a iných liekov inhibujúcich CYP 2C9 a CYP 3A4, 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 CYP 2D6: *in vitro* a *in vivo* štúdie ukázali, že terbinafin inhibuje metabolizmus sprostredkovaný CYP 2D6. Tento poznatok môže mať klinický význam pre látky metabolizované hlavne CYP 2D6, napr. niektoré látky z nasledujúcich tried liekov – tricyklické antidepresíva (TCA), betablokátory, selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), antiarytmiká (vrátane triedy 1A, 1B a 1C) a inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) typu B, najmä ak majú aj úzky terapeutický index (pozri časť 4.4).
- Terbinafin znížil klírens dezipramínu o 82 %.

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi charakterizovanými ako extenzívni metabolizéri dextrometorfánu (antitusikum a CYP 2D6 skúšobný substrát), terbinafin zvýšil pomer metabolizmu dextrometorfán/dextrofán v moči priemerne 16 až 97-krát. V dôsledku toho môže terbinafin zmeniť extenzívnych CYP 2D6 metabolizérov na pomalých metabolizérov.

Terbinafín môže znížiť účinok alebo plazmatickú koncentráciu nasledujúcich liekov:

- Terbinafín 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 tlmieť alebo zvýšiť klírens väčšiny liekov metabolizovaných systémom cytochrómu P450 (napr. terfenadínu, triazolamu, tolbutamidu alebo perorálnych kontraceptív), s výnimkou liekov metabolizovaných enzýmom CYP 2D6 (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, pancytopenia (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 dysgeúzie.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy.
Časté: Malátnosť, dysgeúzia vrátane ageúzie**, 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 ciiev

Neznáme:* Vaskulitída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Poruchy pečene a žlčových 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

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- Veľmi zriedkavé:* Nepravidelná menštruácia a medzimenštruačné krvácanie.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- Časté:* Vyčerpanosť.
- Menej časté:* Pyrexia.
- Neznáme*:* Ochorenie podobné chrípke.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- Menej časté:* Znížená hmotnosť***.
- Neznáme*:* Zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy 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 hypogeúzie 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

Terbinafin 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 terbinafinu je založený na inhibícii skvalénepoxidázy v bunkovej membráne húb.

Farmakodynamické účinky

Terbinafin je alylamín, ktorý má široké spektrum aktivity proti hubovým patogénom kože, vlasov a nechtov vrátane dermatofýtov 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 terbinafin 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.

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

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

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

Enzým skvalénepoxidáza nesúvisí so systémom P450.

Klinické štúdie

Onychomykóza

Účinnosť tabliet terbinafinu v liečbe onychomykózy je znázornená odozvou pacientov s infekciou nechťov na nohách a/alebo nechťov na rukách, ktorí sa zúčastnili troch amerických/kanadských placebo kontrolovaných klinických štúdií (SFD301, SF5 a SF1508).

Výsledky z prvej štúdie nechťov 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 nechťov alebo > 5 mm nového zdravého nechťu). U 38 % pacientov bolo pozorované mykologické vyliečenie plus klinické vyliečenie (žiadne postihnutie nechťov).

V druhej štúdii dermatofytickej onychomykózy nechťov 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 nechťov 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 nechťov na nohách a 4 mesiace u štúdie nechťov na rukách. V prvej štúdii nechťov 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, placebo 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 placebo, v porovnaní s účinnosťou perorálne podávaného terbinafinu na konci liečby a pri sledovaní po ukončení liečby. V štúdii 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 štúdii 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 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 štúdii 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 mikrogramov/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 pečňou je približne 50 %.

Ďalšie osobitné populácie

Farmakokinetické vlastnosti terbinafinu pri plazmatických koncentráciách v rovnovážnom stave sa nezdať 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 pečň, 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 blistroch s jednotlivými dávkami.

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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
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

07/2025