

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Terbinafin Liconsa 250 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg terbinafina (v obliki terbinafinijevega klorida).  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele podolgovate tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Terbinafin je namenjen za zdravljenje naslednjih glivičnih okužb kože in nohtov: zdravljenje *Tinea corporis*, *Tinea cruris* in *Tinea pedis* kadar je peroralno zdravljenje primerno, kar je odvisno od mesta, resnosti ali obsega okužbe.
- zdravljenje onihomikoze, ki jo povzročajo dermatofiti.

V nasprotju z zdravilom Terbinafin Liconsa za lokalno uporabo, zdravilo Terbinafin Liconsa za peroralno uporabo ni učinkovito pri zdravljenju pitriaze versicolor.

Upoštevati je treba uradne lokalne smernice glede mikrobne odpornosti ter primerne uporabe in predpisovanja antimikotikov.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odrasli: 250 mg (1 tableta) enkrat dnevno.

Trajanje zdravljenja je odvisno od indikacij in resnosti okužbe.

##### **Okužbe kože**

Verjetno trajanje zdravljenja *Tinea pedis*, *Tinea corporis* in *Tinea cruris* traja od 2 do 4 tedne.

Pri *Tinea pedis* (interdigitalnem, plantarnem/mokasinskem tipu): priporočljivo obdobje zdravljenja je lahko do 6 tednov.

Popolna odsotnost znakov in simptomov okužbe se bo morda pojavila šele več tednov po zdravljenju z antimikotikom.

##### **Onihomikoza**

Učinkovito zdravljenje pri večini bolnikov traja od 6 do 12 tednov.

##### *Onihomikoza nohtov na roki*

V večini primerov je proti okužbi nohtov na roki zadostno šest tednov zdravljenja.

##### *Onihomikoza nohtov na nogi*

V večini primerov je proti okužbi nohtov na nogi zadostno dvanajst tednov zdravljenja.

Bolniki s počasno rastjo nohtov lahko potrebujejo daljše zdravljenje (6 mesecev ali dlje).

Optimalen klinični učinek se pojavi nekaj mesecev po uporabi antimikotika in prenehanju zdravljenja. To obdobje je potrebno za izrast zdravega nohtnega tkiva.

## Posebne skupine bolnikov

### Okvara jeter

Uporaba zdravila Terbinafin Liconsa ni priporočena za bolnike s kronično ali aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

### Okvara ledvic

Uporaba zdravila Terbinafin Liconsa pri bolnikih z okvaro ledvic ni dovolj proučena, zato njegova uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavji 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

### **Starejši bolniki**

Ni dokazov, da bi starejši bolniki potrebovali drugačne odmerke ali imeli drugačne neželene učinke kot mlajši bolniki. Pri predpisovanju terbinafina bolnikom v tej starostni skupini je treba upoštevati možnost predhodne okvare jeter ali ledvic (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

### Pediatrična populacija

**Uporaba zdravila** Terbinafin Liconsa 250 mg tablete ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih (<18 let) zaradi pomanjkanja izkušenj v tej starostni skupini.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Delovanje jeter

Zdravila Terbinafin se ne priporoča bolnikom s kronično ali aktivno boleznijo jeter. Preden se predpiše zdravilo Terbinafin Liconsa, je treba opraviti test delovanja jeter. Hepatotoksičnost se lahko pojavi tako pri bolnikih s predobstoječo boleznijo jeter kot pri takih brez nje, zato se priporoča periodično opravljanje (po 4-6 mesecih zdravljenja) testov delovanja jeter. V primeru povečanega delovanja jeter je potrebno nemudoma prekiniti z jemanjem terbinafina. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Terbinafin Liconsa, so poročali o zelo redkih primerih resne odpovedi jeter (ki so se v nekaj primerih končali s smrtjo ali pa je bila potrebna presaditev jeter). V večini primerov odpovedi jeter so imeli bolniki že prej resno sistemsko obolenje, vzročna povezava z jemanjem zdravila Terbinafin Liconsa je bila dvomljiva (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Bolnike, ki jim predpišemo zdravilo Terbinafin Liconsa, moramo opozoriti, naj nemudoma poročajo o vseh naslednjih simptomih: trdovratna navzea brez jasnega vzroka, izguba apetita, utrujenost, bruhanje, bolečina zgoraj desno v trebuhu ali zlatenica, temen urin ali blede blato. Bolniki s temi simptomi morajo prenehati jemati peroralni terbinafin, bolnikove jetrne funkcije pa je treba nemudoma preiskati.

### Učinki na kožo

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Terbinafin Liconsa, so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah (na primer o Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi). Če pride do progresivnega kožnega izpuščaja, je treba zdravljenje z zdravilom Terbinafin Liconsa prekiniti.

Zdravilo Terbinafin Liconsa morajo pazljivo uporabljati bolniki, ki so pred tem imeli psorizao ali eritemski lupus, saj so poročali o zelo redkih primerih eritemskega lupusa.

### Hematološki učinki

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Terbinafin Liconsa, so poročali o zelo redkih primerih krvnih diskrazij (nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija). Če pride do kakršne koli krvne diskrazije pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Terbinafin Liconsa, je treba določiti njeno etiologijo in razmisliti o možnosti spremembe terapevtske sheme, med drugim tudi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Terbinafin Liconsa.

### Delovanje ledvic

Uporaba zdravila Terbinafin Liconsa pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 50 ml/min ali koncentracija kreatinina v serumu več kot 300 mikromolov/l) ni dovolj proučena, zato njegova uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

### Očesne spremembe

Pri uporabi terbinafina so poročali o spremembah na leči in retini. Klinične posledice teh sprememb niso znane.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Učinek drugih zdravil na terbinafin**

Očistek terbinafina v plazmi lahko pospešijo zdravila, ki inducirajo presnovo in zavirajo zdravila, ki zavirajo citokrom P450. Če je sočasna uporaba teh snovi potrebna, je treba odmerek terbinafina ustrezno prilagoditi.

#### Naslednja zdravila lahko povečajo učinek ali koncentracijo terbinafina v plazmi

Cimetidin je zmanjšal očistek terbinafina za 33%.

Flukonazol je povečal največjo koncentracijo (C<sub>max</sub>) terbinafina za 52% in območje terbinafina pod krivuljo (AUC) za 69%, zaradi inhibiranja tako CYP2C9 kot tudi CYP3A4 encima. Podobno povečanje izpostavljenosti se lahko pojavi pri sočasni uporabi terbinafina z drugimi zdravili, ki inhibirajo tako CYP2C9 kot CYP3A4, kot je ketokonazol in amiodaron.

#### Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek ali koncentracijo terbinafina v plazmi

Rifampicin je povečal očistek terbinafina za 100%.

### **Učinek terbinafina na druga zdravila**

Sodeč po rezultatih študij opravljenih *in vitro* in na zdravih prostovoljcih, kaže terbinafin zanemarljiv potencial za zmanjševanje ali povečevanje očistka večine zdravil, ki se presnavljajo preko sistema citokroma P450 (na primer terfenadina, triazolama, tolbutamida ali peroralnih kontracepcijskih sredstev), z izjemo tistih, ki se presnavljajo preko CYP2D6 (glejte spodaj).

Terbinafin ne vpliva na očistek antipirina ali digoksina.

Pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Terbinafin Liconsa sočasno s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, so poročali o nekaj primerih nerednih menstruacij, čeprav pogostost teh motenj ostaja znotraj pogostosti teh motenj pri bolnicah, ki jemljejo samo peroralna kontracepcijska sredstva.

#### Terbinafin lahko poveča učinek ali plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil

##### Kofein

Terbinafin je zmanjšal očistek intravensko vbrizganega kofeina za 19%.

##### Spojine, ki jih pretežno presnavlja CYP2D6

Študije in vitro in in vivo so pokazale, da terbinafin zavira presnovo, ki jo posreduje CYP2D6. Ta ugotovitev utegne biti klinično pomembna za spojine, ki se pretežno presnavljajo s CYP2D6, na primer za nekatere predstavnike tricikličnih antidepresivov (TCA), blokatorjev adrenergičnih receptorjev beta, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), antiaritmikov (vključno s skupinami 1A, 1B in 1C) in inhibitorjev monoaminooksidaze (MAO-I) tipa B, še posebno, če imajo tudi majhno terapevtsko širino (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Terbinafin je zmanjšal očistek dezipramina za 82%.

#### Terbinafin lahko zmanjša učinek ali plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil

Terbinafin je povečal očistek ciklosporina za 15%.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Študije toksičnosti za plod in plodnosti pri živalih ne kažejo na neželene učinke. Ker so klinične izkušnje pri nosečnicah zelo omejene, zdravila Terbinafin Liconsa med nosečnostjo ne smemo uporabljati, razen če možne koristi za mater odtehtajo morebitne možne nevarnosti za plod.

### Dojenje

Terbinafin se izloča v materino mleko, zato naj matere, ki se peroralno zdravijo z zdravilom Terbinafin Liconsa, ne dojijo.

### Plodnost

Študije toksičnosti za plod in plodnosti pri živalih ne kažejo na neželene učinke.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravljenja z zdravilom Terbinafin Liconsa na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

Naslednje neželene učinke so opazili v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po organskih sistemih glede na pogostnost po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, < 1/10); občasni (> 1/1.000, < 1/100); redki (> 1/10.000, < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### Preglednica 1

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
<i>Zelo redki:</i>	nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija
<i>Neznana:</i>	anemija.
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
<i>Zelo redki:</i>	anafilaktoidne reakcije, angioedemom, kožni in sistemski lupus eritematosus
<i>Neznana:</i>	anafilaktične reakcije, serumski bolezni podobna reakcija

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
<i>Zelo pogosti:</i>	zmanjšan apetit
<b>Psihiatrične motnje</b>	
<i>Neznana:</i>	anksioznost, depresija*
<b>Bolezni živčevja</b>	
<i>Pogosti:</i>	glavobol
<i>Občasni:</i>	hipogevzija**, agevzija**
<i>Zelo redki:</i>	omotičnost, parestezija in hipestezija
<i>Neznana:</i>	anozmija
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
<i>Neznana:</i>	hipoakuzis, okvarjen sluh, zvenenje v ušesih
<b>Žilne bolezni</b>	
<i>Neznana:</i>	vaskulitis
<b>Bolezni prebavil</b>	
<i>Zelo pogosti:</i>	napihnjen trebuh, dispepsija, navzea, bolečina v trebuhu, driska
<i>Neznana:</i>	pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
<i>Redki:</i>	odpoved jeter, povečane vrednosti jetrnih encimov
<i>Neznana:</i>	hepatitis, zlatenica, zastoj žolča
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
<i>Zelo pogosti:</i>	izpuščaji, koprivnica
<i>Zelo redki:</i>	eritem multiforme, Stevens- Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemna pustuloza (AGEP), izbruh psoriaze ali poslabšanje psoriaze alpecija
<i>Neznana:</i>	fotosenzitivne reakcije, fotodermatoza, fotosenzitivne alergijske reakcije in polimorfni izpuščaj ob izpostavljenosti soncu
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
<i>Zelo pogosti:</i>	artralgija, mialgija
<i>Neznana:</i>	rabdomioliza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
<i>Zelo redki:</i>	utrujenost
<i>Neznana:</i>	gripi podobna bolezen, pireksija
<b>Preiskave</b>	
<i>Neznana:</i>	povečane vrednosti kreatinin kinaze v krvi, zmanjšanje telesne mase ***

\* Simptomi anksioznosti in depresivnosti so posledica disgevzije.

\*\* Hipogevzija, vključno z agevzijo, ki se običajno popravi po nekaj tednih po prekinitvi jemanja zdravila. Poročali so o posameznih primerih daljše hipogevzije.

\*\*\* Zmanjšana telesna masa je posledica hipogevzije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja (do 5 g), ki je povzročilo glavobol, navzeo, epigastrično bolečino in vrtoglavico. Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja vključuje odstranitev zdravila iz telesa, predvsem z uporabo aktivnega oglja, in s simptomatskim podpornim zdravljenjem, če je le-to potrebno.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: *D01B A02*.

Terbinafin je alilamin s širokim spektrom delovanja proti glivičnim patogenom kože, las in nohtov, vključno z dermatofiti, kot so trihofitoni (npr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (npr. *M. canis*) in *Epidermophyton floccosum*. V majhnih koncentracijah terbinafin fungicidno deluje proti dermatofitom, plesnim in nekaterim dimorfnim glivam.

Ker preizkušanje dovzetnosti dermatofitoze ni standardizirano, naj spodnje informacije služijo le kot okvirna smernica glede verjetnosti, ali bodo mikroorganizmi občutljivi na terbinafin ali ne.

Občutljivosti terbinafina na različne vrste gliv na podlagi standardnih kultur gliv so naslednje (MIC):

<u>Organizem</u>	<u>območje MIC (µg/ml)</u>
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001 – 0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001 – 0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001 – 0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001 – 0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001 – 0,1
<i>Edidermorphyton fluccosum</i>	0,001 – 0,05

Terbinafin kaže slabo učinkovitost proti mnogim kvasovkam vrste *Candida*.

Tablete terbinafina v nasprotju z lokalno danim terbinafinom nimajo vpliva na zdravljenje pitiriazze (*tinea*) versicolor.

Terbinafin specifično ovira zgodnjo fazo biosinteze glivičnega sterola. To povzroči pomanjkanje ergosterola in znotrajcelično kopičenje skvalena, zaradi česar glivična celica odmre. Terbinafin deluje tako, da zavira skvalensko epoksidazo v celični membrane glivične celice. Encim skvalenske epoksidaze ni povezan s sistemom citokroma P450 .

Pri peroralni uporabi se zdravilo koncentrira v koži, laseh in nohtih v ravneh, ki so povezane s fungicidno aktivnostjo. Tam je prisotno še od 15 do 20 dni po končanem zdravljenju.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorbcija

Pri enkratnem 250-mg odmerku terbinafina je povprečna zgornja vrednost koncentracije v plazmi v dveh urah po uporabi 0,97 mikrogramov/ml. Razpolovna doba absorpcije je 0,8 ure, razpolovna doba distribucije pa 4,6 ure.

### Porazdelitev

Terbinafin se močno veže na beljakovine v plazmi (99-odstotno). Hitro se razširi po usnjici in se koncentrira v lipofilni roženi plasti povrhnjice (*stratum corneum*). Terbinafin se prav tako izloča z lojem ter doseže velike koncentracije v lasnih foliklih, laseh in koži, bogati z lojem. Obstajajo dokazi, da se terbinafin v prvih tednih po začetku zdravljenja porazdeli tudi v nohtno ploščo.

### Biotransformacija

Terbinafin se hitro in obširno presnavlja najmanj prek sedmih izoencimov CYP, pri čemer največ prispevajo 2C9, 1A2, 3A4, 2C8 in 2C19.

### Izločanje

Rezultat biotransformacije so presnovki brez antimikotične aktivnosti, ki se večinoma izločajo v urin. Razpolovni čas eliminacije je 17 ur. Ni dokazov, da se snov kopiči v plazmi. V farmakokinetičnem profilu niso opazili sprememb, odvisnih od starosti. Hitrost izločanja se lahko zmanjša pri bolnikih s poslabšanim delovanjem jeter ali ledvic, kar zviša raven terbinafina v krvi.

Hrana zmerno vpliva na biološko uporabnost tablet terbinafina, ampak ne v tolikšni meri, da bi bile potrebne spremembe odmerkov.

Farmakokinetične študije z enkratnim odmerkom pri bolnikih z obstoječo motnjo delovanja jeter so pokazale, da se očistek terbinafina lahko zmanjša za 50 %.

Terbinafin se ne izloča v urin v obliki nespremenjenega zdravila. Vendar pa je njegov eliminacijski razpolovni čas podaljšan pri bolnikih z okvaro ledvic, verjetno zaradi spremenjenega metabolizma pri teh bolnikih ali zaradi zmanjšane jetrne funkcije, kar je posledica ledvične bolezni. Zmanjšano izločanje terbinafina pri ledvični insuficienci kaže potrebo po zmanjšanju odmerka, čeprav natančna priporočila niso na voljo.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri dolgotrajnih študijah (do 1 leta) na podganah in psih niso opazili toksičnih učinkov pri peroralnih odmerkih do 100 mg/kg na dan. Pri večjih peroralnih odmerkih sta možna tarčna organa jetra in morda tudi ledvice.

V dveletni peroralni študiji karcinogenosti pri miših niso ugotovili neoplastičnih ali drugih abnormalnih rezultatov, ki bi bili povezani z zdravljenjem pri odmerkih do 130 mg/kg na dan (samci) in 156 mg/kg na dan (samice). V dveletni peroralni študiji karcinogenosti pri podganah so opazili povečan nastanek jetrnih tumorjev pri samcih pri največjem odmerku 69 mg/kg na dan. Pokazali so, da so spremembe, ki so lahko povezane s proliferacijo peroksisomov, specifične za vrsto, saj jih niso opazili v študiji karcinogenosti pri miših ali drugih študijah na miših, psih ali opicah.

Med študijo velikih odmerkov terbinafina na opicah so opazili refrakcijske nepravilnosti mrežnice pri velikih odmerkih (raven netoksičnega učinka je bila 50 mg/kg). Te nepravilnosti so bile povezane s prisotnostjo presnovka terbinafina v očesnem tkivu in so izginile po končanem zdravljenju. Niso bile povezane s histološkimi spremembami.

Standardni niz testov genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* ni pokazal možnih mutagenih ali klastogenih učinkov zdravila.

Med študijami na podganah ali zajcih niso opazili neželenih učinkov na plodnost ali druge reprodukcijske parametre.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
hipromeloza (E464)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat (E572)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozoren PVC/aluminijasti ali PVC-PVDC/aluminijasti pretisni omot.  
Pretisni omoti po 14, 28 in 98 tablet.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Za to zdravilo se ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

LABORATORIOS LICONSA, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 Barcelona  
ŠPANJA

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01516/001 (14 tablet)  
H/10/01516/002 (28 tablet)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01.07.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 11.11.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28. 8. 2019