

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Lamisil 125 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 125 mg terbinafina v obliki terbinafinijevega klorida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom: ena Lamisil 125 mg tableta vsebuje 21,075 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Okrogle, bikonveksne tablete, belkaste do rumeno-bele barve, z zarezo in vtisnjeno oznako LP na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje:

- Onihomikoze (glivična okužba nohta), ki jo povzročajo dermatofitne glivice.
- Tinea capitis.
- Glivične okužbe kože (Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis) in okužbe kože s kvasovkami, ki jih povzroča rod Candida (na primer Candida albicans), pri katerih na splošno menimo, da je peroralno zdravljenje primerno zaradi mesta, intenzivnosti ali obsega okužbe.

Opozorilo: V nasprotju z zdravilom Lamisil za lokalno uporabo, peroralni Lamisil ni učinkovit pri Pityriasis versicolor (poznana tudi kot Tinea versicolor).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Trajanje zdravljenja je različno, odvisno je od indikacije in od intenzivnosti okužbe.

Odmerjanje

#### **Pediatrična populacija**

Za otroke, mlajše od dveh let (navadno < 12 kg) ni na voljo nobenih podatkov.

Otroci, ki tehtajo manj kot 20 kg:	62,5 mg	(pol 125 miligramske tablete) enkrat na dan.
Otroci, ki tehtajo od 20 do 40 kg:	125 mg	(ena 125 miligramska tableta) enkrat na dan.
Otroci, ki tehtajo več kot 40 kg:	250 mg	(dve 125 miligramski tableti) enkrat na dan.

#### **Odrasli**

250 mg enkrat na dan.

#### **Priporočeno trajanje zdravljenja**

Kožne infekcije:

- Tinea pedis (interdigitalna, plantarni/mokasinski tip): 2 do 6 tednov.
- Tinea corporis, T. cruris: 2 do 4 tedne.
- Kožna kandidiaza: 2 do 4 tedne.

Do popolne resolucije znakov in simptomov infekcije utegne priti šele več tednov po mikološki ozdravitvi.

#### Infekcije las in lasišča

- Tinea capitis: 4 tedne.

Tinea capitis se pojavlja primarno pri otrocih.

#### Onihomikoza

Za večino bolnikov uspešno zdravljenje traja od 6 do 12 tednov.

#### Onihomikoza nohtov na rokah

Pri večini primerov za uspešno zdravljenje infekcije nohtov na rokah zadostuje šest tednov zdravljenja.

#### Onihomikoza nohtov na nogah

Pri večini primerov za uspešno zdravljenje infekcije nohtov na nogah zadostuje dvanajst tednov zdravljenja.

Pri nekaterih bolnikih s slabo rastjo nohtov utegne biti potrebno dolgotrajnejše zdravljenje. Optimalni klinični učinek je viden nekaj mesecev po mikološki ozdravitvi in prenehanju zdravljenja. To je povezano s časom, ki je potreben za izraščanje zdravega nohta.

### **Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov**

#### *Okvara jeter*

Uporaba zdravila Lamisil je kontraindicirana pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Okvara ledvic*

Uporaba zdravila Lamisil pri bolnikih z okvaro ledvic ni dovolj proučena, zato njihova uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Starostniki*

Ni dokazov, ki bi kazali, da je pri starostnikih (starih 65 let in več) potrebno drugačno odmerjanje ali da bi starostniki imeli drugačne neželene učinke kot odrasli. Pri predpisovanju zdravila Lamisil bolnikom v tej starostni skupini je treba upoštevati možnost predobstoječe okvare delovanja jeter ali ledvic (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravila Lamisil ne priporočamo za otroke, mlajše od 2 let, ker ni na voljo nobenih podatkov.

#### Način uporabe

Tablete z zarezo se jemljejo peroralno z vodo. Najbolje jih je jemati vsak dan ob istem času, lahko na prazen želodec ali po obroku.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Kronična ali aktivna bolezen jeter.

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

#### **Delovanje jeter**

Zdravilo Lamisil je kontraindicirano pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter. Preden se predpiše zdravilo Lamisil, je treba izvesti test delovanja jeter. Hepatotoksičnost se lahko pojavi tako pri bolnikih s predobstoječo boleznijo jeter kot pri takih brez nje, zato je priporočljivo periodično izvajanje testa delovanja jeter (po 4 do 6 tednih zdravljenja). V primeru poslabšanja testov delovanja jeter je treba zdravljenje z zdravilom Lamisil nemudoma prekiniti. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Lamisil, 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 (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolnike, ki jim predpišemo zdravilo Lamisil, moramo opozoriti, naj nemudoma poročajo o vseh naslednjih znakih in simptomih: trdovratna navzea brez jasnega vzroka, izguba teka, 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 Lamisil, so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah (na primer o Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični epidermalni nekrolizi ali medikamentnem izpuščaju z eozinofilijo in sistemskimi simptomi). Če pride do progresivnega kožnega izpuščaja, je treba zdravljenje z zdravilom Lamisil prekiniti.

Pri bolnikih, ki imajo že ugotovljeno psoriazo ali eritematozni lupus, je potrebna previdnost pri uporabi terbinafina, saj so v okviru uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg poročali o izbruhih in poslabšanjih psoriaze in kožnega ter sistema eritematoznega lupusa.

#### **Hematološki učinki**

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Lamisil, so poročali o zelo redkih primerih krvnih diskrazij (o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji, pancitopeniji). Če pride do kakršnekoli krvne diskrazije pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lamisil, je treba določiti njeno etiologijo in razmisliti o možnosti spremembe terapevtske sheme, med drugim tudi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lamisil.

#### **Delovanje ledvic**

Uporaba zdravila Lamisil pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 50 ml/min (0.833 ml/s) ali koncentracija kreatinina v serumu več kot 300 mikromolov/l) ni dovolj proučena, zato njihova uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

#### **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili**

*In vitro* in *in vivo* študije so pokazale, da terbinafin zavira presnovo, ki jo posreduje CYP2D6. Zato je treba bolnike, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki jih pretežno presnavlja CYP2D6, na primer z nekaterimi predstavniki 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, kontrolirati, še posebno če ima sočasno uporabljano zdravilo majhno terapevtsko širino (glejte poglavje 4.5).

#### **Pomožne snovi**

Zdravilo Lamisil vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Lamisil vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

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

**Terbinafin lahko poveča učinek ali zviša plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil:**

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

*In vitro* in *in vivo* študije 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).

Terbinafin je zmanjšal očistek dezipramina za 82% (glejte poglavje 4.4).

V študijah pri zdravih osebah z obsežno presnovo dekstrometorfana (ki je antitusik in raziskovalni substrat CYP2D6) je terbinafin povečal presnovno razmerje dekstrometorfana in dekstrorfana v urinu v povprečju za 16-97-krat. Terbinafin lahko torej spremeni obsežno presnovo preko CYP2D6 (genotip) v fenotip upočasnjene presnove preko CYP2D6.

### **Kofein**

Terbinafin je zmanjšal očistek intravensko vbrizganega kofeina za 19%.

### **Podatki od drugih zdravil, pri katerih pri sočasni uporabi z zdravilom Lamisil ne pride do interakcij oziroma so te zanemarljive**

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 zgoraj).

Terbinafin ne vpliva na očistek antipirina ali digoksina.

Pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Lamisil sočasno s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, so poročali o nekaj primerih menstrualnih nerednosti, čeprav pogostost teh motenj ostaja znotraj okvira pogostosti teh motenj pri bolnicah, ki jemljejo samo peroralna kontracepcijska sredstva.

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

Terbinafin je povečal očistek ciklosporina za 15%.

### **Učinek drugih zdravil na zdravilo Lamisil**

Plazemski očistek terbinafina lahko povečajo zdravila, ki inducirajo presnovo, zmanjšajo pa zdravila, ki inhibirajo citokrom P450. Kadar je potrebna sočasna uporaba takšnih sredstev, bo mogoče potrebno ustrezno prilagoditi odmerjanje zdravila Lamisil.

### **Naslednja zdravila lahko povečajo učinek ali povišajo plazemsko koncentracijo terbinafina**

Cimetidin je zmanjšal očistek terbinafina za 33%.

Flukonazol je zvišal  $C_{max}$  terbinafina za 52% in povečal njegovo AUC za 69%, saj zavira tako encim CYP2C9 kot tudi CYP3A4. Do podobnega povečanja izpostavljenosti lahko pride pri sočasni uporabi terbinafina in drugih zdravil, ki zavirajo encima CYP2C9 in CYP3A4, kot sta ketokonazol in amiodaron.

### **Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek ali znižajo plazemsko koncentracijo terbinafina**

Rifampicin je povečal očistek terbinafina za 100%.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Ženske v rodni dobi**

Pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Lamisil sočasno s peroralnimi kontraceptivi, so poročali o nekaj primerih menstrualnih nerednosti, čeprav pogostost teh motenj ostaja znotraj okvira pogostosti teh motenj pri bolnicah, ki jemljejo samo peroralna kontracepcijska sredstva.

Za uvedbo posebnih priporočil za ženske v rodni dobi ni na voljo nobenih podatkov.

### **Nosečnost**

Študije toksičnosti s terbinafinom za plod pri živalih ne kažejo na neželene učinke. Ker so dokumentirane klinične izkušnje pri nosečnicah zelo omejene, zdravila Lamisil med nosečnostjo ne smemo uporabljati,

razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje s peroralnim terbinafinom ali če potencialna korist za mater odtehta morebitne možne nevarnosti za plod.

### Dojenje

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

### Plodnost

O uporabi zdravila pri nosečnicah ni na voljo ustreznih podatkov. Študije vpliva na plodnosti na podganah niso pokazale neželenega vpliva na plodnost in sposobnost za razmnoževanje.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravljenja z zdravilom Lamisil 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

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih preskušanj in na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg (preglednica 1) so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Razvrstitev posameznega neželenega učinka v kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1** Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij in izkušenj uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> občasni zelo redki	Anemija. Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija.
<b>Bolezni imunskega sistema</b> zelo redki	Anafilaktoidne reakcije (vključno z angioedemom), kožni in sistemski eritematozni lupus.
<b>Psihiatrične motnje</b> pogosti občasni	Depresija. Anksioznost.
<b>Bolezni živčevja</b> zelo pogosti pogosti občasni	Glavobol. Sprememba okusa*, vključno z agevzijo*, omotičnost. Parestezija in hipestezija.
<b>Očesne bolezni</b> pogosti	Okvara vida.
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> občasni	Tinitus.
<b>Bolezni prebavil</b> zelo pogosti	Napenjanje v trebuhu, zmanjšan apetit, dispepsija, navzea, bolečina v trebuhu, driska.
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> redki	Odpoved jeter, hepatitis, ikterus, holestaza,

	zvišane vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4).
<b>Bolezni kože in podkožja</b> zelo pogosti občasni zelo redki	Izpuščaj, koprivnica. Fotosenzitivnostna reakcija. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, multififormni eritem, toksični kožni izpuščaj, ekfoliativni dermatitis, bulozni dermatitis. Psoriaziformni izpuščaji ali eksacerbacija psoriaze. Alopecija.
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> zelo pogosti	Artralgija, mialgija.
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> pogosti občasni	Utrujenost. Zvišana telesna temperatura.
<b>Preiskave</b> občasni	Znižana telesna masa**.

\*Hipogevzija, vključno z agevzijo, se navadno popravi v nekaj tednih po ukinitvi zdravila. Poročali so o posameznih primerih dolgotrajnih motenj čuta za okus.

\*\*Zmanjšana telesna masa je posledica hipogevzije.

#### **Neželeni učinki zdravila iz spontanih poročil in literature (z neznano pogostnostjo)**

Podatki o naslednjih neželenih učinkih zdravila izhajajo iz spontanih poročil o izkušnjah z zdravilom Lamisil po njegovem prihodu na trg in iz pregleda literature. Ker so o teh neželenih učinkih poročali prostovoljno, iz populacije neznanе velikosti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti pojavljanja, zato je pogostnost opredeljena kot neznanā. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

## **Preglednica 2            Neželeni učinki na podlagi spontanih poročil in iz literature (pogostnost neznana)**

### **Bolezni imunskega sistema**

Anafilaktična reakcija, serumski boleznij podobna reakcija.

### **Bolezni živčevja**

Anozmija, vključno s trajno anozmijo, hipozmija.

### **Očesne bolezni**

Zamegljen vid, zmanjšana vidna ostrina.

### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

Naglušnost, okvara sluha.

### **Žilne bolezni**

Vaskulitis.

### **Bolezni prebavil**

Pankreatitis.

### **Bolezni kože in podkožja**

Medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi.

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

Rabdomioliza.

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Gripi podobna bolezen.

### **Preiskave**

Zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi.

### 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.

## **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 simptomatsko podporno zdravljenje, če je le-to potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni, antimikotiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: D01BA02

### Mehanizem delovanja



Terbinafin je alilamin, ki ima širok spekter delovanja proti patogenim glivicam kože, las in nohtov, med drugim proti dermatofitom, kakršni so *Trichophyton* (na primer *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (na primer *M. canis*), *Epidermophyton floccosum* in kvasovke rodov *Candida* (na primer *C. albicans*) in *Malassezia*. V nizkih koncentracijah je terbinafin fungiciden proti dermatofitom, plesnim in nekaterim dimorfnim glivicam. Njegova aktivnost proti kvasovkam je fungicidna ali fungistatična, odvisno od vrste.

Terbinafin specifično ovira zgodnjo stopnjo biosinteze glivičnega sterola. To povzroči pomanjkanje ergosterola in znotrajcelično kopičenje skvalena, kar povzroči smrt glivične celice. Terbinafin zavira skvalensko epoksidazo v membrani glivične celice. Encim skvalenska epoksidaza ni povezan s sistemom citokroma P450.

Če zdravilo damo peroralno, se terbinafin akumulira v koži, laseh in nohtih v koncentracijah, ki so povezane s fungicidno aktivnostjo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorbcija

Po peroralni uporabi se terbinafin dobro absorbira (> 70%) in absolutna biološka uporabnost terbinafina iz zdravila Lamisil je kot posledica metabolizma prvega prehoda približno 50%. En sam peroralni odmerek 250 mg terbinafina je povzročil povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo 1,3 mikrograma/ml v poldrugi uri po aplikaciji. Po 28 dneh, ko so dosežene vrednosti, ki ustrezajo približno 70% vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja je bila v primerjavi z enim samim odmerkom maksimalna koncentracija terbinafina povprečno za 25% višja in plazemska AUC se je zvečala za faktor 2,3. Iz povečanja plazemske AUC lahko izračunamo efektivni razpolovni čas ~30 ur. Hrana zmerno vpliva na biološko uporabnost terbinafina (AUC se poveča za manj kot 20%), vendar ne dovolj, da bi bilo potrebno prilagajanje odmerkov.

### Porazdelitev

Terbinafin se močno veže na plazemske beljakovine (99%). Hitro difundira skozi dermis in se akumulira v lipofilni roženi plasti (stratum corneum). Terbinafin se izloča tudi v loj in tako doseže visoke koncentracije v lasnih mešičkih, laseh in z lojem bogati koži. Obstajajo tudi dokazi, da se terbinafin v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja razporeja v nohtno ploščo.

### Biotransformacija

Terbinafin hitro in obsežno presnavlja vsaj sedem izoencimov CYP, k temu največ prispevajo CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 in CYP2C19. Pri biotransformaciji nastanejo presnovki brez protiglivične aktivnosti, ki se izločajo pretežno z urinom. V stanju ravnovesja niso opazili nikakršnih klinično pomembnih od starosti odvisnih sprememb plazemskih koncentracij terbinafina.

### Izločanje

Farmakokinetične raziskave s posameznimi odmerki pri bolnikih z okvarami ledvic (očistek kreatinina < 0.833 ml/s) ali s predobstoječimi boleznimi jeter so pokazale, da se lahko očistek zdravila Lamisil zmanjša za okrog 50%. Na osnovi večjega števila odvzemov krvi po večkratnem odmerjanju so ugotovili trifazen potek izločanja s končnim razpolovnim časom približno 16 dni in pol.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri dolgoročnih raziskavah (do 1 leto) na podganah in psih niso opazili izrazitih toksičnih učinkov pri nobeni od teh živalskih vrst pri peroralnih odmerkih do približno 100 mg/kg na dan. Pri velikih peroralnih odmerkih so ugotovili, da sta možna tarčna organa jetra in mogoče tudi ledvici.

V dveletni raziskavi peroralne kancerogenosti pri miših niso ugotovili neoplastičnih ali kakšnih drugih nenormalnih pojavov, ki bi jih lahko pripisali dajanju zdravila v odmerkih 130 (samci) in 156 (samice) mg/kg na dan. V dveletni raziskavi peroralne kancerogenosti pri podganah so pri samcih pri najvišji ravni odmerka 69 mg/kg na dan našli zvečano incidenco tumorjev jeter. Izkazalo se je, da so spremembe, ki

utegnejo biti povezane s proliferacijo peroksisomov, specifične za vrsto, ker jih niso našli v raziskavi kancerogenosti na miših niti v drugih raziskavah na miših, psih in podganah.

V raziskavah velikih odmerkov pri opicah so našli refrakcijske nepravilnosti v mrežnici pri večjih odmerkih (raven netoksičnih učinkov 50 mg/kg). Te nepravilnosti so bile povezane s prisotnostjo enega od presnovkov terbinafina v očesnem tkivu in so izginile po ukinitvi zdravlila. Te spremembe niso bile povezane s histološkimi spremembami.

V 8-tedenski študiji s peroralnim odmerjanjem na mladih podganah so določili največji odmerek, ki ne povzroča neželenih učinkov (no-toxic-effect level - NTEL) blizu 100 mg/kg/dan, pri čemer so opazili samo nekoliko povečano jetrno maso. Pri odrasčajočih psih pa so pri odmerkih  $\geq 100$  mg/kg/dan (kar ustreza 13-kratniku AUC vrednosti pri deklicah in 6-kratniku pri dečkih) opazili znake motenj centralnega živčnega sistema vključno s posameznimi konvulzivnimi napadi pri posameznih živalih. Do podobnih ugotovitev so prišli pri visoki sistemski izpostavljenosti po intravenski aplikaciji terbinafina odraslim podganam ali opicam.

Standardna baterija testov genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* ni razkrila dokazov mutagenega ali kancerogenega potenciala.

V raziskavah na podganah in kuncih niso opazili nikakršnih neugodnih učinkov na plodnost ali druge parametre razmnoževanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

magnezijev stearat  
hipromeloza  
mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Polivinilkloridni (PVC) pretisni omot, sestavljen iz aluminijaste folije, ki je na eni strani obložena s toplotno zataljenim lakom in PVC prevleko, ali v polipropilenskih (PP) pretisnih oмотih, sestavljenih iz lakirane aluminijaste folije, ki je na eni strani obložena s toplotno zataljenim lakom in PP prevleko. Različne sestavine pakiranja, ki so v stiku s tabletami, ustrezajo zahtevam tako Ph.Eur., kot USP.

Škatla vsebuje en pretisni omot po 14 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/02072/001-002

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

Datum prve odobritve: 02. julij 1993  
Datum zadnjega podaljšanja: 06. maj 2009

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

17.11.2020