

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Terbinafin Arrow 250 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 281,25 mg terbinafinijevega klorida, kar ustreza 250 mg terbinafina. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, okrogla tableta, s črko T na eni in zarezo na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Glivične okužbe kože in nohtov kot na primer tinea corporis, tinea cruris in tinea pedis, ki jih povzročajo dermatofiti, kot na primer Trichophyton (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), Microsporum canis in Epidermophyton floccosum kadar je zaradi mesta, resnosti ali obsežnosti okužbe potrebno peroralno zdravljenje.

Zdravljenje onihomikoze.

Upoštevati je treba uradne smernice o primerni uporabi protiglivičnih sredstev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasla populacija:

Običajen odmerek je 250 mg enkrat na dan; trajanje zdravljenja je odvisno od indikacije in resnosti okužbe.

Kožne okužbe

V preglednici je pojasnjeno običajno trajanje zdravljenja:

<i>tinea pedis</i> (medprstna, podplatna/mokasinskega tipa)	2 do 6 tednov
<i>tinea corporis</i>	4 tedne
<i>tinea cruris</i>	2 do 4 tedne

Onihomikoza

Pri večini bolnikov traja zdravljenje od 6 tednov do 3 mesecev. Pri bolnikih z okužbami nohtov na rokah, nogah, razen okužbe palca na nogi, ali pri mlajših bolnikih lahko traja tudi manj kot 3 mesece. Za okužbe nohtov na nogah zadostuje običajno trimesečno zdravljenje, lahko pa traja tudi 6 mesecev in več. Na podlagi počasne rasti nohtov prve tedne zdravljenja je mogoče ugotoviti, pri katerih bolnikih bo potrebno daljše zdravljenje in šele več mesecev po prenehanju zdravljenja se vidi, v kolikšnem času izraste zdrav noht.

Znaki in simptomi okužbe bodo morda izginili šele več tednov po koncu protiglivičnega zdravljenja.

Dodatne informacije za posebne populacije

Okvara jeter

Uporaba zdravila Terbinafin Arrow ni priporočljiva pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Okvara ledvic

Uporaba zdravila Terbinafin Arrow ni bila ustrezno preučena pri bolnikih z okvaro ledvic in zato ni priporočljiva pri tej skupini bolnikov (glejte poglavji 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Starostniki:

Ni dokazov o tem, da bi starejši bolniki potrebovali drugačne odmerke ali da bi bili neželeni učinki zdravila drugačni kot pri mlajših bolnikih.

Pri predpisovanju zdravila Terbinafin Arrow bolnikom iz te starostne skupine je treba upoštevati možnost že obstoječe okvare jeter ali ledvic (glejte poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Pediatrična populacija:

Terbinafin ni indiciran za uporabo pri otrocih.

Način uporabe

Tableto je treba pogoltniti celo z vodo, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za terbinafin ali katerokoli pomožno snov v zdravilu Terbinafin Arrow.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Uporaba zdravila Terbinafin Arrow ni priporočljiva pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter. Pred predpisovanjem zdravila je treba opraviti preiskave delovanja jeter. Hepatotoksičnost se lahko pojavi pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter ali brez nje, zato je priporočljivo periodično spremljanje delovanja jeter (po 4-6 tednih zdravljenja). V primeru povečanih vrednosti preiskav delovanja jeter je treba zdravljenje s terbinafinom takoj prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli tablete s terbinafinom, so v zelo redkih primerih poročali o resni odpovedi jeter (nekateri s smrtnim izidom ali potrebo po presaditvi jeter). V večini primerov odpovedi jeter so bolniki imeli resna, že obstoječa sistemska stanja zato vzročna povezanost z jemanjem tablet s terbinafinom ni zanesljiva (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Bolnike, ki se jim predpiše tablete s terbinafinom, je treba opozoriti naj takoj poročajo o kakršnihkoli znakih in simptomih nepojasnjene in persistentne navzee, zmanjšane apetita, utrujenosti, bruhanja, bolečine v zgornjem, desnem delu abdomna, zlatenici, temnem urinu ali svetlem blatu. Pri bolnikih s tovrstnimi simptomi je potrebno prenehati z jemanjem peroralnega terbinafina in takoj oceniti delovanje bolnikovih jeter.

Dermatološki učinki

Pri bolnikih, ki so jemali tablete s terbinafinom, so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični epidermalni nekrolizi). Če se pojavi progresiven kožni izpuščaj, je treba prenehati z zdravljenjem s tabletami terbinafina.

Hematološki učinki

Pri bolnikih, ki so jemali tablete s terbinafinom, so v zelo redkih primerih poročali o boleznih krvi (nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji, pancitopeniji). Etiologijo kakršnekoli bolezni krvi, ki se pojavi pri bolniku, ki se zdravi s tabletami s terbinafinom, je treba določiti in upoštevati možnost za spremembo zdravljenja, vključno s prenehanjem jemanja tablet s terbinafinom.

Delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 50 ml/min ali vrednost serumskega kreatinina večja kot 300 mikromolov/l) uporaba zdravila Terbinafin Arrow ni bila ustrezno preučena in zaradi tega ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Terbinafin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z že obstoječo psoriazom ali eritematoznim lupusom, ker so v zelo redkih primerih poročali o eritematoznem lupusu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na terbinafin

Plazemski očistek terbinafina se lahko poveča med sočasno uporabo zdravil, ki inducirajo presnovo, in zmanjša med sočasno uporabo zdravil, ki zavirajo citokrom P450. Kadar je sočasna uporaba takih učinkovin nujna, je treba odmerek tablet s terbinafinom po potrebi ustrezno prilagoditi.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinek ali plazemsko koncentracijo terbinafina

Cimetidin je zmanjšal očistek terbinafina za 33 %.

Flukonazol je povečal C_{max} in AUC terbinafina za 52 % oz. 69 %, zaradi zaviranja encimov CYP2C9 in CYP3A4. Podobno povečanje izpostavljenosti se lahko pojavi pri dajanju drugih zdravil, ki zavirajo oba encima (CYP2C9 in CYP3A4), kot sta ketokonazol in amiodaron, sočasno s terbinafinom.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek ali plazemsko koncentracijo terbinafina

Rifampicin je povečal očistek terbinafina za 100 %.

Učinek terbinafina na druga zdravila

Glede na rezultate *in vitro* kliničnih študij ter kliničnih študij na zdravih prostovoljcih, terbinafin kaže zanemarljiv potencial za inhibicijo ali povečevanje očistka večine zdravil, ki se presnavljajo

preko sistema citokromov P450 (npr. terfenadin, triazolam, tolbutamid ali oralni kontraceptivi) z izjemo tistih, ki se presnavljajo preko CYP2D6 (glejte spodaj).

Terbinafin ne vpliva na očistek antipirina ali digoksina.

Pri bolnicah, ki so sočasno s terbinafinom jemale oralne kontraceptive, so poročali o nekaj primerih neredne menstruacije, čeprav incidenca teh motenj ostaja znotraj ozadja incidence pri bolnicah, ki jemljejo samo oralne kontraceptive.

Terbinafin lahko poveča učinek ali plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil

Kofein

Terbinafin je zmanjšal očistek intravensko danega kofeina za 19 %.

Zdravila, ki se pretežno presnavljajo preko CYP2D6

In vitro ter *in vivo* študije so pokazale, da terbinafin zavira presnovo preko CYP2D6. Ta ugotovitev je lahko klinično pomembna za učinkovine, ki se pretežno presnavljajo preko CYP2D6, npr. nekateri predstavniki naslednjih skupin zdravil, triciklični antidepresivi (TCAs), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRIs), antiaritmiki (vključno z razredi 1A, 1B in 1C) in zaviralci monoaminoooksidaze (MAO-Is) tipa B, še zlasti tisti, ki imajo ozko terapevtsko okno (glejte poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Terbinafin je zmanjšal očistek desipramina za 82 %.

Terbinafin lahko zmanjša učinek ali plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil

Terbinafin je zmanjšal očistek ciklosporina za 15 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V raziskavah o toksičnosti za plod in rodnosti pri živalih niso ugotovili škodljivih učinkov. Ker je podatkov o kliničnih izkušnjah pri nosečnicah zelo malo, se tablet s terbinafinom ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje bolnice zahteva peroralno zdravljenje s terbinafinom in morebitne koristi za mater odtehtajo morebitna tveganja za plod.

Dojenje

Terbinafin se izloča v mleko; matere, ki prejemajo peroralno zdravljenje s terbinafinom, ne smejo dojiti.

Plodnost

Študije toksičnosti na plod in plodnosti na živalih ne kažejo nobenih neželenih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu zdravljenja s tabletami terbinafina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Bolniki, pri katerih se pojavi omotica kot neželeni učinek, se morajo izogibati vožnji vozil in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih oziroma v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Neželeni učinki (Preglednica 1) so razvrščeni po pogostnosti, najpogostejši najprej, po naslednjem sistemu pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo redki	nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija
Neznana	anemija
Bolezni imunskega sistema	
Zelo redki	anafilaktoidna reakcija, angioedem, kožni in sistemski eritematozni lupus
Neznana	anafilaktična reakcija, serumski boleznij podobna reakcija
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	
Neznana	anksioznost, depresija*
Bolezni živčevja	
Pogosti	glavobol
Občasni	hipogevzija**, agevzija**
Zelo redki	omotica, parestezija in hipestezija
Neznana	anozmija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Neznana	slabši sluh, okvarjen sluh, tinitus
Žilne bolezni	
Neznana	vaskulitis
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	napihnjenost trebuha, bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, navzea
Neznana	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Redki	odpoved jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov

Neznana	hepatitis, zlatenica, holestaza
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj, koprivnica
Zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza, izbruh psoriaze ali poslabšanje psoriaze, izpadanje las
Neznani	reakcije fotosenzitivnosti, fotodermatoza, fotosenzitivna alergijska reakcija in polimorfni izpuščaj ob izpostavljenosti soncu
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	artralgija, mialgija
Neznana	rabdomioliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo redki	utrujenost
Neznana	gripi podobna bolezen, pireksija
Preiskave	
Neznana	povečanje vrednosti kreatininske fosfokinaze v krvi, zmanjšanje telesne mase***

* Anksiozni in depresivni simptomi so posledica disgevzije.

**Hipogevzija, 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znanih je nekaj primerov prevelikega odmerjanja (do 5 g), ki je povzročilo glavobol, navzeo, bolečino v zgornjem delu trebuha in omotico. Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja vključuje odstranjevanje zdravila, predvsem z dajanjem aktivnega oglja, in simptomatsko podporno zdravljenje, če je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni kože in podkožja: antimikotiki za sistemsko zdravljenje

Oznaka ATC: D01B A02

Terbinafin je alilamin, ki ima širok spekter protimikoznega delovanja. Majhne koncentracije terbinafina delujejo fungicidno proti dermatofitom, plesnim in nekaterim dimorfnim glivam. Proti kvasovkam deluje fungicidno ali fungistatično, odvisno od vrste.

Terbinafin specifično ovira biosintezo glivičnega sterola v zgodnji fazi. To povzroči pomanjkanje ergosterola in znotrajcelično kopičenje skvalena, zaradi česar glivična celica odmre. Terbinafin zavira skvalensko epoksidazo v membrani glivične celice.

Encim skvalenska epoksidaza ni povezan s sistemom citokroma P450. Terbinafin ne vpliva na presnovo hormonov ali drugih zdravil.

Po peroralni uporabi se začne zdravilo v koži, nohtih in lasih kopičiti v koncentracijah, ki delujejo fungicidno. Na teh mestih ostane še 15 do 20 dni po ustavitvi zdravljenja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povprečna plazemska koncentracija enkratnega 250-miligranskega peroralnega odmerka terbinafina dve uri po jemanju znaša 0,97 µg/ml. Absorpcijska razpolovna doba je 0,8 ure, distribucijska pa 4,6 ure. Terbinafin se močno veže na plazemske beljakovine (99 %). Hitro prehaja skozi kožo in se kopiči v lipofilni roženi plasti (*stratum corneum*).

Terbinafin se izloča tudi v loj in tako doseže velike koncentracije v lasnih mešičkih, lasih in z lojem bogati koži. Prvih nekaj tednov zdravljenja se razporeja v nohtno ploščo. Terbinafin se hitro presnavlja s pomočjo sedmih izoencimov vrste CYP, predvsem CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 in CYP2C19. Pri biotransformaciji nastanejo presnovki, ki ne delujejo protiglivično in se pretežno izločajo v seč. Razpolovna doba odstranjevanja iz telesa je 17 ur. Dokazov o kopičenju v plazmi ni.

Starost na farmakokinetične lastnosti ne vpliva, le pri bolnikih z ledvičnimi ali jetrnimi okvarami se lahko upočasni izločanje terbinafina, zaradi česar se zvečajo njegove koncentracije v krvi.

Biološka uporabnost je približno 80 %. Hrana nanjo vpliva le neznatno, zato odmerkov ni treba prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V dolgotrajnih raziskavah (do 1 leta) pri podganah in psih niso opazili izrazitih toksičnih učinkov pri nobeni od teh živalskih vrst, ki so dobivale peroralne odmerke do približno 100 mg/kg na dan. Ugotovili so, da lahko veliki peroralni odmerki povzročijo okvaro tarčnih organov: jeter in morda ledvic.

V dveletni raziskavi o karcinogenosti peroralne uporabe zdravila pri miših niso ugotovili neoplastičnih ali drugih nenormalnih pojavov, ki bi jih lahko pripisali dajanju zdravila v odmerkih do 130 mg/kg/dan (samci) in 156 mg/kg/dan (samice). V dveletni raziskavi o karcinogenosti pri peroralni uporabi zdravila pri podganah se je pri samcih, ki so prejeli največji odmerek 69 mg/kg/dan, pri katerem je bilo sistemsko izpostavljanje podobno kliničnemu, zvečala incidenca jetrnih tumorjev. Mehanizma razvoja tumorjev niso dokazali. Klinični pomen ni poznan. Spremembe, ki so lahko povezane s proliferacijo peroksisomov, so se izkazale specifične za vrsto, saj jih v raziskavah o karcinogenosti pri miših, psih ali opicah niso opazili.

Pri preučevanju velikih odmerkov pri opicah so opazili refrakcijske nepravilnosti v očesni mrežnici (raven netoksičnih učinkov 50 mg/kg). Te nepravilnosti so bile povezane z navzočnostjo presnovkov terbinafina v očesnem tkivu. Po prenehanju uporabe zdravila so izginile in niso bile povezane s histološkimi spremembami.

Standardni sistem testov genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* ni dokazal mutagenega ali klastogenega delovanja zdravila.

V raziskavah na podganah ali kuncih ni bilo opaziti škodljivega vpliva na plodnost ali druge parametre razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti

Velikost pakiranja: 8, 14, 28, 42 ali 98 tablet

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odlaganje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited
Whiddon Valley, Barnstaple, Devon
EX32 8NS
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-394/14 (pakiranje po 14 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve:14.05.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 08.09.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.09.2013