POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Terbinafin Viatris 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 do skoraj bele, okrogle bikonveksne tablete. Na eni strani je zareza z vtisnjeno oznako “TF” na eni in“250” na drugi polovici tablete, na drugi strani tablete pa je vtisnjena oznaka “G”.

Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- tinea capitis;
- glivične okužbe kože: tinea corporis, tinea cruris ali tinea pedis, pri katerih menimo, da je peroralno zdravljenje primerno zaradi mesta, resnosti ali poslabšanja okužbe;
- onihomikoze, ki jih povzročajo dermatofitne glivice (glejte poglavje 5.1).

Opozorilo: Peroralna uporaba tablet s terbinafinom ni učinkovita proti Pityriasis versicolor ali vaginalni kandidiazi.

Upoštevati je potrebno nacionalna priporočila glede pravilne uporabe in predpisovanja protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli
250 mg enkrat na dan.

Čas zdravljenja je odvisen od indikacije in resnosti okužbe.

Okužbe kože:
Smernice:
- Tinea pedis (interdigitalna, plantarni oz. mokasinski tip): od 2 do 6 tednov,
- Tinea corporis ali tinea cruris: od 2 do 4 tedne.

Težave in znaki okužbe včasih popolnoma izzvenijo šele več tednov po mikološki ozdravitvi.

Okužbe las in lasišča:

Smernice:
- Tinea capitis: 4 tedne.

Tinea capitis se pojavlja predvsem pri otrocih.

Onihomikoza:
Zdravljenje običajno traja od 6 do 12 tednov.

Onihomikoza nohtov na roki:
V skoraj vseh primerih onihomikoze nohtov na roki zadošča 6 tednov zdravljenja.

Onihomikoza nohtov na nogi:
V skoraj vseh primerih onihomikoze nohtov na nogi zadošča 12 tednov zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih s počasnejšo (slabo) rastjo nohtov pa lahko zdravljenje traja do 6 mesecev ali dlje.

Pri glivičnih okužbah nohtov je optimalni klinični učinek dosežen šele več mesecev po mikološki ozdravitvi in zaključku zdravljenja. To je odvisno od časa, ki je potreben za izraščanje zdravega nohta.

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Okvara jeter
Pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter uporaba tablet s terbinafinom ni priporočljiva (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara ledvic
Pri bolnikih z okvaro ledvic uporaba tablet s terbinafinom ni dovolj proučena, zato uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki
Ni dokazov, ki bi kazali, da je pri starejših bolnikih (starih 65 let in več) potrebno drugačno odmerjanje oziroma, da bi se pri starejših bolnikih pojavljali drugačni neželeni učinki kot pri mlajših bolnikih. Pri predpisovanju tablet s terbinafinom bolnikom v tej starostni skupini je potrebno upoštevati možnost obstoječe okvare delovanja jeter ali ledvic (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija
Ugotovitve kažejo, da otroci, starejši od dveh let, tablete s terbinafinom dobro prenašajo.

Telesna masa od 15 do 20 kg	62,5 mg na dan (uporabiti je potrebno katero drugo zdravilo)
Telesna masa od 20 do 40 kg	125 mg (pol 250-miligramske tablete) na dan
Telesna masa > 40 kg	250 mg (ena 250-miligramska tableta) na dan

Za zdravljenje otrok, mlajših od 2 let, ni na voljo dovolj podatkov.

Način uporabe
peroralna uporaba

Tablete je potrebno zaužiti z vodo. Tablete je priporočljivo jemati vsak dan ob istem času, na tešče ali po obroku. Vnos hrane ne vpliva na biološko razpoložljivost terbinafina.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.,
- huda okvara jeter,
- huda ledvična disfunkcija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter
Pri bolnikih s kronično ali aktivno boleznijo jeter uporaba tablet s terbinafinom ni priporočljiva.

Farmakokinetične študije po enkratnem odmerku pri bolnikih z obstoječo jetrno boleznijo so pokazale, da je očistek terbinafina lahko zmanjšan za približno 50 %.

Preden se predpiše zdravilo terbinafin, je potrebno izvesti teste za oceno delovanja jeter. Hepatotoksičnost se lahko pojavi tako pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter ali pri bolnikih brez nje. Zato je priporočljivo periodično izvajanje testa (po 4 – 6 tednih zdravljenja) za oceno delovanja jeter. V primeru poslabšanja delovanja jeter, je potrebno zdravljenje s tebinafinom nemudoma prekiniti. Pri bolnikih, ki so jemali terbinafin, so poročali o redkih primerih resne odpovedi jeter (v nekaterih primerih s smrtnim izidom, oziroma je bila potrebna presaditev jeter). V večini primerov odpovedi jeter so imeli bolniki predhodno resno sistemsko obolenje, vzročna povezava z jemanjem tablet s terbinafinom pa je bila dvomljiva (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolnike s predpisanimi tabletami s terbinafinom je potrebno opozoriti, naj nemudoma poročajo o morebitnem pojavu katerega koli od navedenih znakov in simptomov: trdovratna slabost brez jasnega vzroka, izguba apetita, utrujenost, bruhanje, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, zlatenica, temen urin ali svetlo blato. Bolniki s temi simptomi morajo prenehati z jemanjem peroralnega terbinafina, bolnikovo delovanje jeter pa je potrebno nemudoma preveriti (glejte poglavje 4.8).

Delovanje ledvic
Uporaba terbinafina 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 priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Dermatološki učinki
Pri bolnikih, ki so peroralno jemali terbinafin, so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah (na primer o Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični epidermalni nekrolizi, reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS]). Če pride do progresivnega kožnega izpuščaja, je potrebno zdravljenje s terbinafinom prekiniti.

Bolniki naj takoj prenehajo z zdravljenjem in obiščejo zdravnika, če se pojavijo naslednji simptomi: povišana telesna temperatura ali vneto grlo, srbenje, diseminirane kožne spremembe ali kožne spremembe ob hkratni prizadetosti sluznice (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s predhodno psoriazo ali eritematoznim lupusom je treba terbinafin uporabljati previdno, saj poročila iz obdobja trženja navajajo primere poslabšanja psoriaze ali kožnega/sistemskega eritematoznega lupusa.

Hematološki učinki
Pri bolnikih, ki so jemali terbinafin, so poročali o zelo redkih primerih krvnih diskrazij (o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji, pancitopeniji). Če pride do kakršne koli krvne diskrazije pri bolnikih, zdravljenih s terbinafinom, je potrebno določiti njeno etiologijo in razmisliti o možnosti spremembe terapevtske sheme, med drugim tudi o prekinitvi zdravljenja s terbinafinom.

Delovanje ledvic
Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 50 ml/min ali kreatinin v serumu nad 300 mikromol/l) uporaba terbinafina ni bila zadostno preučena, zato ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje
In vitro in *in vivo* študije so pokazale, da terbinafin zavira presnovo encima CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija
O uporabi tega zdravila pri otrocih, mlajših od 2 let, ni dovolj podatkov.

Pomožne snovi
Zdravilo Terbinafin Viatris vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na terbinafin
Plazemski očistek terbinafina lahko povečajo zdravila, ki inducirajo presnovo, zmanjšajo pa zdravila, ki inhibirajo citokrom P450. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh zdravil, bo morda potrebno ustrezno prilagoditi odmerjanje terbinafina.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinek ali povečajo plazemsko koncentracijo terbinafina:
- cimetidin je zmanjšal očistek terbinafina za 33 %,
- flukonazol je zvečal C_{max} terbinafina za 52 % in povečal njegovo AUC za 69 %, saj zavira encima CYP2C9 in CYP3A4. Do podobnega povečanja izpostavljenosti lahko pride pri sočasni uporabi terbinafina in drugih zdravilih, ki zavirajo encima CYP2C9 in CYP3A4, kot sta ketokonazol in amjodaron.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek ali zmanjšajo plazemsko koncentracijo terbinafina:
- rifampicin je povečal očistek terbinafina za 100 %.

Učinek terbinafina na druga zdravila

Terbinafin lahko poveča učinek ali zveča plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil:
- kofein: terbinafin je zmanjšal očistek intravensko vbrizganega kofeina za 19 %,
- snovi, ki se pretežno presnavljajo z encimom CYP2D6: Raziskave *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da terbinafin zavira presnovo, ki poteka preko encima CYP2D6. Ta ugotovitev utegne biti klinično pomembna za snovi, ki se pretežno presnavljajo z encimom 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 zaviralcev monoaminooksidaze (MAO-I) tipa B, še posebno, če imajo tudi majhno terapevtsko okno.
- terbinafin je zmanjšal očistek desipramina za 82 %.

V študijah na zdravih prostovoljcih, ki so močni presnavljalci dekstrometorfana (antitusik in sondni substrat encima CYP2D6), je terbinafin povečal presnovno razmerje dekstrometorfan/dekstrorfan v urinu povprečno za 16- do 97- krat. Posledično lahko terbinafin spremeni močne presnavljalce encima CYP2D6 v slabe presnavljalce.

Terbinafin lahko zmanjša učinek ali zmanjša plazemsko koncentracijo naslednjih zdravil:
- terbinafin je povečal očistek ciklosporina za 15 %.

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali terbinafin in varfarin, so poročali o redkih primerih spremenjenega INR in/ali protrombinskega časa.

Podatki o drugih sočasno uporabljenih zdravilih in terbinafinu, katerih medsebojno delovanje je zanemarljivo ali pa interakcij ni:
Glede na rezultate raziskav *in vitro* in raziskav na zdravih prostovoljcih, kaže terbinafin zanemarljiv potencial za zmanjšanje ali povečanje očistka večine zdravil, ki se presnavljajo preko sistema citokroma P450 (npr. terfenadina, triazolama, tolbutamida ali peroralnih kontracepcijskih sredstev), z izjemo tistih, ki se presnavljajo preko encima CYP2D6 (glejte zgoraj).

Terbinafin ne vpliva na očistek antipirina ali digoksina.

Terbinafin ne vpliva na farmakokinetiko flukonazola. Med terbinafinom in ko-trimazolom (trimetoprim in sulfametoksazol), zidovudinom ali teofilinom ni bilo klinično pomembnih interakcij.

Pri bolnicah, ki so jemale tablete s terbinafinom sočasno s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, so poročali o posameznih primerih menstrualnih motenj (kot so npr. motnje cikla, krvavitve, izven ciklične krvavitve in izostanek menstruacije), čeprav pojavnost teh motenj ostaja znotraj prvotne pojavnosti pri bolnicah, ki so jemale samo peroralna kontracepcijska sredstva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Raziskave toksičnosti za plod in plodnost pri živalih ne kažejo na pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Ker so klinične izkušnje pri nosečnicah zelo omejene, se terbinafina med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s peroralnim terbinafinom in možne koristi zdravljenja odtehtajo potencialno tveganje za plod.

Dojenje
Terbinafin prehaja v materino mleko, zato se ga v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost
Raziskave toksičnosti za plod in plodnost pri živalih ne kažejo na pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravljenja s terbinafinom na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so se pojavili pri približno 10 % bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah. Neželeni učinki so navadno prehodni. Neželeni učinki, ki se pojavijo najpogosteje, so učinki na prebavila (5 %).

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Občasni: anemija
Redki: nevtropenija, trombocitopenija
Zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni imunskega sistema
Redki: anafilaktične reakcije in serumski bolezni podobna reakcija
Zelo redki: anafilaktoidna reakcija, angioedem, izbruh ali poslabšanje kožnega ali sistemskega eritematoznega lupusa

Presnovne in prehranske motnje
Zelo pogosti: zmanjšanje apetita

Psihiatrične motnje
Pogosti: depresija
Občasni: tesnoba
Zelo redki: simptomi depresije kot posledica disgevzije

Bolezni živčevja
Zelo pogosti: glavobol
Pogosti: slabost, disgevzija, vključno z agevzijo**, omotica
Občasni: parestezija, hipestezija
Neznana pogostnost:* anozmija, vključno s trajno anozmijo, hiposmija

Očesne bolezni
Pogosti: poslabšanje vida
Neznana pogostnost:* zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Občasni: tinitus
Neznana pogostnost:* poslabšanje sluha, motnje sluha

Žilne bolezni
Neznana pogostnost:* vaskulitis

Bolezni prebavil
Zelo pogosti: občutek napihnjenosti v želodcu, dispepsija, navzea, trebušne bolečine ali driska
Neznana pogostnost:* pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Redki: odpoved jeter, hepatitis, zlatenica, povečanje vrednosti jetrnih encimov, hepatobiliarna disfunkcija, še posebej v obliki holestaze in v redkih primerih jetrne insuficience (glejte poglavje 4.4)
Zelo redki: odpoved jeter s posledično presaditvijo jeter ali smrtjo. V večini od teh primerov so imeli bolniki hude spremljajoče bolezni.

Bolezni kože in podkožja
Zelo pogosti: izpuščaj, urtikarija
Občasni: preobčutljivost na svetlobo (kot so npr. fotodermatoza, alergijske fotosenzitivnostne reakcije in polimorfni svetlobni izpuščaj)
Redki: Stevens-Johnsonov sindrom oz. toksična epidermalna nekroliza. Če se pojavi progresiven kožni izpuščaj, morate zdravljenje prekiniti.
Zelo redki: multiformni eritem, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), toksični izpuščaj, eksfoliativni dermatitis, bulozni dermatitis, izbruh ali poslabšanje psoriaze, alopecija.
Neznana pogostnost:* reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Zelo pogosti artralgija in mialgija. Lahko se pojavita kot del preobčutljivostne reakcije v povezavi z alergijskimi kožnimi reakcijami.
Neznana pogostnost:* rabdomioliza

Motnje reprodukcije in dojk
Zelo redki: neredne menstruacije in močnejše krvavitve

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Pogosti: utrujenost
Občasni: zvišana telesna temperatura

Neznana pogostnost:* gripi podobna bolezen

Preiskave
Občasni: zmanjšanje telesne mase***
Neznana pogostnost:* zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi

* Naslednji neželeni učinki v obdobju trženja zdravila so navedeni v sklopu zbiranja spontanih poročil o neželenih učinkih in na podlagi v literaturi opisanih primerov. Ker so bila spontana poročila o neželenih učinkih javljena prostovoljno, velikosti populacije ni bilo mogoče oceniti, posledično pa tudi ne njihove pogostnosti. Posledično so razvrščeni v kategorijo „neznana pogostnost“.

** Disgevzija, vključno z agevzijo. Običajno spontano izzveni v nekaj tednih po prekinitvi zdravljenja. Poročali so o posameznih primerih podaljšane hipogevzije.

*** Zmanjšanje telesne mase zaradi disgevzije.

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 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

Simptomi
Poročali so o več primerih prevelikega odmerjanja. Zaužitje količine terbinafina do 5 gramov je vodilo do glavobola, navzee, bolečin v zgornjem delu trebuha in omotice, ki pa so kasneje popolnoma minili.

Zdravljenje
Absorpcijo zdravila lahko preprečite z izzivanjem bruhanja ali s praznjenjem želodca, čemur naj sledi uporaba aktivnega oglja (adsorbenta) in natrijevega sulfata (odvajala). Po potrebi dajte bolniku podporno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja
Terbinafin specifično ovira glivično biosintezo sterolov v zgodnjih stopnjah. To vodi do pomanjkanja ergosterola in do intracelularnega kopičenja skvalena, kar povzroči smrt glivične celice. Mehanizem delovanja terbinafina temelji na zaviranju skvalenske epoksidaze v celični membrani glivic.

Farmkodinamični učinki
Terbinafin je alilamin, ki ima širok spekter delovanja proti glivičnim patogenom na koži, laseh in nohtih, vključno z dermatofiti, kot so *Trichophyton* (npr. *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum*), *Microsporum (*npr. *M. canis), Epidermophyton floccosum* in kvasovke vrste Candida (npr. *C. albicans*) in Malassezia. V majhnih koncentracijah ima terbinafin fungiciden učinek proti dermatofitom, plesnim in določenim dimorfnim glivicam. Delovanje proti kvasovkam je fungicidno (*Malassezia furfur* [staro ime: *Pityrosporum orbiculare*]) ali fungistatično, odvisno od vrste.

Po peroralnem dajanju se učinkovina v zadostni meri koncentrira v koži, laseh in nohtih, da omogoča fungicidno delovanje. Učinkovina je po zaključku zdravljenja v telesu prisotna še 15 – 20 dni.

Terbinafin se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb kože, las in nohtov, ki jih povzroča *Trichophyton* (npr. *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum*), *Microsporum canis* in *Epidermophyton floccosum*.
Terbinafin ni zadostno učinkovit proti večini kvasovk vrste Candida in Malassezia.

V nasprotju z lokalnim zdravljenjem s terbinafinom, tablete s terbinafinom nimajo učinka na zdravljenje pitiriaze (tinee) versicolor.

Encim skvalen oksidaza ni povezan s P450 encimskim sistemom.

Klinične študije

Onihomikoze
Učinkovitost tablet s terbinafinom pri zdravljenju onihomikoz prikazuje odgovor bolnikov z okužbo nohtov na nogi in/ali roki, ki so sodelovali v treh ameriško/kanadskih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah (SFD301, SF5 in SF1508).

Rezultati prve študije, ki je vključevala bolnike z okužbo nohtov na nogi in so jih ocenjevali v 48. tednu (12 tednov zdravljenja in 36 tednov spremljanja po zaključku zdravljenja), so pokazali mikološko ozdravitev, definirano kot negativni KOH test in negativno kulturo, pri 70 % bolnikov. Pri devetinpetdesetih odstotkih bolnikov je bilo zdravljenje uspešno (mikološka ozdravitev, plus 0 % vključenost nohta ali > 5 mm rast novega neprizadetega nohta). Pri 38 % bolnikov so opazili mikološko ozdravitev in klinično ozdravitev (0 % vključenost nohta).

V drugi študiji dermatofitne onihomikoze, pri kateri so kultivirali tudi ne-dermatofite, so opazili primerjalno učinkovitost proti dermatofitom. Patogenetske vloge kultiviranih ne-dermatofitov v prisotnosti dermatofitnih onihomikoz niso določili. Klinični pomen te povezave ni znan.

Rezultati študije nohtov na nogi, ocenjenih v 24. tednu (6 tednov zdravljenja in 18 tednov spremljanja po zaključku zdravljenja), je pokazala mikološko ozdravitev pri 79 % bolnikov, učinkovitost zdravljenja pri 75 % bolnikov in mikološko in klinično ozdravitev pri 59 % bolnikov.

Povprečni čas uspešnosti zdravljenja onihomikoze je znašal približno 10 mesecev v prvi študiji bolnikov z okužbo nohtov na nogi in 4 mesece pri bolnikih z okužbo nohtov na roki. V prvi študiji bolnikov z okužbo nohtov na nogi je bil klinični relaps najmanj 6 mesecev po klinični ozdravitvi in najmanj eno leto po zaključku zdravljenja s terbinafinom, približno 15 %.

Glivične okužbe kože (tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis) in okužbe kože s kvasovkami, povzroč ene z vrstami kandide (npr. Candida albicans), za katere je bilo na splošno primerno peroralno zdravljenje, so obravnavane ne podlagi mesta okužbe ter resnosti in obsega okužbe.

Tinea corporis, tinea cruris
V treh dvojno slepih, randomiziranih, multicentričnih, nadzorovanih študijah, 5OR (4-tedenska študija), 6-7OR (4-tedenska študija) in 11-21OR (6-tedenska študija), so ocenjevali varnost in učinkovitost tablet s terbinafinom pri zdravljenju tinee corporis in cruris.

Dve, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (5OR, 6-7 OR), sta ocenjevali učinkovitost 125 mg terbinafina, dvakrat na dan pri bolnikih s tineo corporis/cruris. Študiji sta skupno vključevali 43 bolnikov, ki so bili naključno razdeljeni v skupino s terbinafinom, in 49 bolnikov, ki so bili razdeljeni v skupino s placebom. Med bolniki v obeh skupinah ni bilo pomembnih razlik v demografskih in anamnestičnih podatkih. Učinkovitost, dokazano z negativnimi mikološkimi testi in izboljšanjem kliničnih simptomov, so ocenili po 4 tednih in ob pregledu v obdobju spremljanja bolnikov. Mikološko testiranje je vključevalo direktno mikroskopijo (prisotnost glivičnega micelija pri nezdravljeni skupini) in kultivacijo micelija iz nezdravljene skupine (prisotnost rasti glivic). V obeh študijah, so na koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov opazovali najmanjšo učinkovitost pri bolnikih, ki so prejemali placebo, v primerjavi s skupino s peroralno apliciranim terbinafinom. V 5OR študiji so v skupini bolnikov, ki je prejemala 125 mg terbinafina dvakrat na dan mikološko ozdravitev in izboljšanje kliničnih simptomov dosegli v 73 % in 54 % ter v 89 % in 62 % v obdobju spremljanja, v primerjavi z 0 % v skupini bolnikov, ki so prejemali placebo.

V 6-7OR študiji je 97 % in 89 % bolnikov, ki so prejemali 125 mg terbinafina dvakrat na dan doseglo mikološko ozdravitev in zmanjšanje klinične simptomatike ob koncu zdravljenja v primerjavi z 29 % in 12 % v skupini bolnikov, ki je jemala placebo. V obdobju spremljanja bolnikov je klinično mikološko ozdravitev in izboljšanje klinične simptomatike doseglo 97 % in 91 % bolnikov, ki so prejemali 125 mg terbinafina 2-krat na dan, v primerjavi s 37 % in 21 % bolnikov, ki so prejemali placebo.

Tretja študija (11-21OR), 6-tedenska, dvojno slepa, randomizirana, multicentrična študija, je pri 126 bolnikih, vključenih v posamezno skupino, primerjala varnost in učinkovitost odmerkov 125 mg terbinafina dvakrat na dan in 250 mg griseofulvina dvakrat na dan. Študija je pokazala visoko stopnjo mikološke ozdravitve pri bolnikih, ki so jemali 125 mg terbinafina dvakrat na dan (97 % in 100 % pri bolnikih na koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov, v primerjavi z 90 % in 94 % pri bolnikih, ki so prejemali griseofulvin) in statistično značilno večje zmanjšanje znakov in simptomov v preučevani skupini, zdravljeni s terbinafinom na koncu zdravljenja (93 %) in v obdobju spremljanja (94 %), v primerjavi z referenčnim zdravilom (86 % in 87 %).

Tinea pedis
V dveh dvojno slepih, kontroliranih študijah so primerjali učinkovitost zdravljenja tinee pedis, kjer so bolniki, s kronično ponavljajočo boleznijo, jemali 125 mg terbinafina dvakrat na dan ali placebo (39-40OR) oziroma 125 mg terbinafina dvakrat na dan ali griseofulvin dvakrat na dan (20OR). V študiji 39-40OR, je 65 % bolnikov, ki so jemali terbinafin poročalo o mikološki ozdravitvi v obdobju spremljanja, medtem, ko se pri jemanju placeba ni odzval noben bolnik. 20OR študija je pokazala, da je terbinafin izjemno učinkovit, z ozdravljenjem 88 % bolnikov v obdobju spremljanja po 6 tednih zdravljenja, v primerjavi s 45 % bolnikov, ki so jemali griseofulvin. Po 10 mesecih je v isti populaciji 94 % teh bolnikov poročalo o ozdravitvi, v primerjavi s 30 % bolnikov, ki so jemali greseofulvin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po peroralnem dajanju se terbinafin dobro absorbira (> 70 %). Po enkratnem 250 mg odmerku terbinafina, je 1,5 ure po zaužitju dosežena povprečna maksimalna koncentracija v plazmi, ki znaša 1,3 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja (v 70 % primerov je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo približno v 28 dneh), je bila v primerjavi z enkratnim odmerkom, maksimalna koncenteracija terbinafina v plazmi povprečno višja za 25 %, AUC v plazmi pa za 2,3-krat. Povečanje plazemske AUC omogoča izračun učinkovitega razpolovnega časa, ki znaša približno 30 ur. Hrana zmerno vpliva na biološko razpoložljivost terbinafina (povečanje AUC za manj kot 20 %) vendar ne dovolj, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka.

Porazdelitev
Terbinafin se močno veže na plazemske beljakovine (99 %). Terbinafin hitro prodira skozi dermis in se koncentrira v lipofilnem stratumu corneumu. Terbinafin se izloča tudi v sebum, tako da doseže

visoko koncentracijo v lasnih foliklih in v predelih kože, ki imajo veliko las in sebuma. Raziskave so tudi pokazale, da terbinafin prodira v nohte že v prvih tednih zdravljenja.

Biotransformacija
Izsledki *in vitro* študij so pokazali, da se lahko terbinafin presnavlja s pomočjo najmanj sedmih izoencimov CYP, od katerih največ prispevajo izoencimi CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 in CYP2C19. *In vivo* se terbinafin hitro in obsežno presnovi do presnovkov, ki nimajo protiglivičnega delovanja.

Izločanje
Rezultati biotransformacije presnovkov, ki se primarno izločajo z urinom, kažejo odsotnost protiglivične aktivnosti. Po večkratnem odmerjanju terbinafina, ki mu je sledilo obsežno zbiranje vzorcev krvi, so rezultati pokazali trifazno izločanje učinkovine s končnim razpolovnim časom približno 16,5 dni.

Biološka razpoložljivost
Absolutna biološka razpoložljivost terbinafina iz tablet s terbinafinom, je zaradi metabolizma prvega prehoda približno 50 %.

Ostale posebne skupine bolnikov
Farmakokinetične lastnosti terbinafina pri ravnovesnih stanjih v plazemskih koncentracijah, se zdijo neodvisne od starosti bolnika. Hitrost izločanja zdravila je lahko zmanjšana pri bolnikih s slabim delovanjem jeter ali ledvic, kar lahko vodi do večjih plazemskih koncentracij (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Preučevanje farmokokinetike po enkratnem odmerku pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) ali s predhodno zmerno do hudo okvaro delovanja jeter je pokazalo, da je lahko očistek kreatinina zmanjšan za približno 50 % (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V pred kliničnih študijah varnosti zdravila so o učinkih poročali le po izpostavljenosti velikim peroralnim odmerkom, ki so bili večji od največjih dovoljenih odmerkov za ljudi, kar kaže na majhno pomembnost za klinično uporabo.

Dolgoročne študije (do 1 leta) pri podganah in psih niso pokazale jasnih toksičnih učinkov pri nobenih od obeh živalskih vrst, do peroralnih odmerkov približno 100 mg/kg na dan. Pri velikih peroralnih odmerkih so ugotovili, da so potencialni tarčni organ jetra, morda pa tudi ledvice.

Dveletna študija peroralne kancerogenosti pri miših ni pokazala neoplastičnih ali drugih nenormalnih izsledkov, ki bi jih lahko pripisali zdravljenju z odmerki do 130 mg/kg na dan (pri samcih) in 156 mg/kg na dan (pri samicah). Dveletna študija peroralne kancerogenosti pri podganah pa je pokazala povečano incidenco jetrnih tumorjev pri samcih pri največjem odmerku 69 mg/kg na dan, kjer je bila sistemska izpostavljenost enaka klinični izpostavljenosti. Mehanizem razvoja tumorja ni znan. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Spremembe, ki so lahko povezane s proliferacijo peroksisomov, se zdijo vrstno specifične, ker jih niso opažali v študijah kancerogenosti pri miših, psih ali opicah.

Med študijami z uporabo velikih odmerkov pri opicah so opazili refrakcijske nepravilnosti v mrežnici pri večjih odmerkih (odmerek brez toksičnih učinkov: 50 mg/kg). Te motnje so bile povezane s prisotnostjo presnovka terbinafina v očesnem tkivu in so izginile po prenehanju uporabe zdravila. Te spremembe niso bile povezane s histološkimi spremembami.

Standardna serija študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* ni pokazala znakov mutagenosti ali klastogenosti.

V študijah pri podganah ali kuncih niso opažali nikakršnih neželenih učinkov na plodnost ali druge parametre razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalna
povidon K29-32
smukec

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/Alu pretisni omoti, pakirani v kartonsko škatlo s po 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90 in 98 tablet; ter deljivi PVC/Alu pretisni omoti s posameznimi odmerki po 100, 250 in 500 tablet.
HDPE plastenke s polipropilenskimi (PP) zamaški, ki vsebujejo po 6, 7, 8, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 in 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

H/26/03284/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 5. 2. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 11. 2025