

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Terbinafin Teva 250 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 250 mg terbinafinu jako terbinafin-hydrochlorid.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: bílé, kulaté, ploché tablety o průměru 11 mm, na obou stranách s půlicí rýhou, na jedné straně vyraženo „T“ nad rýhou a „1“ pod rýhou.

Půlicí rýha slouží k rozlomení tablety pro snadné polykání, neslouží k rozdělení tablety na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba mykotických infekcí citlivých na terbinafin, jako je tinea corporis, tinea cruris a tinea pedis (způsobené dermatofyty, viz bod 5.1), jestliže je to vhodné z hlediska lokalizace, závažnosti a/nebo rozsahu infekce.

Léčba onychomykózy (terbinafin senzitivní mykotická infekce nehtů) způsobená dermatofyty.

Perorálně podaný terbinafin není vhodný k léčbě pityriasis versicolor. Je nutné brát v úvahu národní doporučení o správném používání a preskripci antimikrobiálních léčivých přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

250 mg 1x denně

Infekce kůže

Délka léčby u tinea pedis, tinea corporis a tinea cruris je zpravidla 2 – 4 týdny.

Tinea pedis (interdigitální, plantární mokasínový typ): doporučená doba léčby může být až 6 týdnů.

Úplný ústup všech příznaků infekce může nastat až za několik týdnů po mykologickém vyléčení.

Onychomykóza

K úspěšné léčbě je třeba u většiny pacientů podávat přípravek po dobu 6 až 12 týdnů.

Onychomykóza rukou

U většiny pacientů postačuje léčba onychomykózy rukou po dobu 6 týdnů.

Onychomykóza nohou

U většiny pacientů postačuje léčba onychomykózy nohou po dobu 12 týdnů, avšak u malého počtu pacientů je nutná léčba po dobu až 6 měsíců.

Pomalý růst nehtů, pozorovaný během prvních týdnů léčby, umožní odlišit pacienty, u kterých je nutná delší léčba. K úplnému ústupu příznaků a projevů infekce může dojít až za několik týdnů po mykologickém vyléčení a je ho možné pozorovat až za několik měsíců po ukončení léčby, což je doba potřebná pro růst zdravého nehtu.

Pediatrická populace (mladší 18 let)

U dětí a dospívajících jsou pouze omezené zkušenosti s perorálním terbinafinem, a proto nelze jeho používání u této skupiny pacientů doporučit.

Starší pacienti

Nejsou důkazy pro to, že by starší pacienti vyžadovali odlišné dávkování nebo se u nich vyskytovaly jiné nežádoucí účinky než u mladších pacientů. Pokud se terbinafin ve formě tablet předepisuje pacientům této věkové skupiny, je nutné zvážit možnost již existujícího předchozího poškození funkce jater nebo ledvin. (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Terbinafin ve formě tablet se nedoporučuje podávat pacientům s chronickým nebo akutním onemocněním jater (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Použití terbinafinu ve formě tablet nebylo u pacientů s poruchou funkce ledvin dostatečně studováno, proto se jeho podávání v této populaci nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání

Délka léčby závisí na indikaci a stupni závažnosti infekce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná porucha funkce ledvin.

Závažná porucha funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce jater

Terbinafin Teva se nedoporučuje u pacientů s chronickým nebo akutním onemocněním jater. Před předepsáním tablet terbinafinu mají být zkontrolovány hodnoty jaterních funkčních testů. Hepatotoxicita se může vyskytnout u pacientů s nebo bez předchozího onemocnění jater, proto se doporučuje pravidelné sledování (po 4-6 týdnech léčby) hodnot jaterních funkčních testů. Terbinafin Teva má být v případě zvýšených hladin jaterních funkčních testů okamžitě vysazen. U pacientů léčených terbinafinem ve formě tablet byly velmi vzácně hlášeny případy závažného selhání jater (některé fatální nebo vyžadující transplantaci jater). Ve většině případů jaterního selhání trpěli pacienti závažnými systémovými poruchami a příčinná souvislost s užíváním tablet terbinafinu byla nejistá (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Pacienti, jimž je předepsán terbinafin ve formě tablet, mají být upozorněni, aby okamžitě nahlásili jakékoli známky a příznaky nevysvětlitelné přetrvávající nevolnosti, nechutenství, únavy, zvracení, bolesti v pravém epigastriu, žloutenky, tmavé moči nebo světlé stolice. Pacienti s těmito projevy musí přestat užívat perorálně terbinafin a okamžitě musí být vyhodnoceny jejich jaterní funkce (viz bod 4.8).

Farmakokinetické studie s jednou dávkou přípravku u pacientů s již existujícím jaterním onemocněním prokázaly, že clearance terbinafinu může být snížena o 50 % (viz bod 5.2). Terapeutické podávání terbinafinu u pacientů s chronickým nebo akutním jaterním onemocněním nebylo studováno v prospektivních klinických studiích, a proto ho není možné doporučit.

Dermatologické účinky

U pacientů užívajících tablety terbinafinu byly velmi vzácně zaznamenány závažné kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Pokud se objeví zhoršující se kožní vyrážka, musí být léčba terbinafinem ukončena.

Hematologické účinky

U pacientů léčených tabletami terbinafinu byly velmi vzácně hlášeny případy poruchy krve (neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie). Etiologie všech krevních onemocnění, která se vyskytují u pacientů léčených tabletami terbinafinu musí být vyhodnoceny a zváženy možné změny léčebného režimu, včetně přerušení léčby terbinafinem ve formě tablet.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby terbinafinem vysoká horečka nebo bolest v krku, mají být vyšetřeni z hlediska možných hematologických reakcí.

Funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 50 ml/min nebo sérový kreatinin více než 300 µmol/l) nebylo použití terbinafinu dostatečně studováno, a proto se jeho podávání nedoporučuje (viz bod 4.3 a 5.2).

Terbinafin je nutné používat s opatrností u pacientů s již dříve se vyskytující psoriázou nebo lupus erythematoses, jelikož byl velmi vzácně hlášen výskyt lupus erythematoses.

Další

Terbinafin je silný inhibitor isoenzymu CYP2D6. Tuto skutečnost je nutné vzít v úvahu, jestliže se terbinafin kombinuje s léčivými přípravky metabolizovanými tímto isoenzymem (viz bod 4.5). Zpravidla je nezbytná úprava dávky.

Pomocná látka

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na terbinafin

Plazmatická clearance terbinafinu může být urychlena léčivými přípravky, které indukují metabolismus (např. rifampicin) a může být inhibována léčivými přípravky, které inhibují cytochrom P450 (např. cimetidin). Jestliže je nutné současné podávání těchto léčivých látek, zpravidla bývá nutná příslušná úprava dávky terbinafinu.

Následující léčivé přípravky mohou zvyšovat účinek nebo plazmatickou koncentraci terbinafinu:

Cimetidin snižuje clearance terbinafinu o 33 %.

Flukonazol zvyšuje $C_{\max}$ a AUC terbinafinu o 52 % a 69 %, v důsledku inhibice obou enzymů CYP2C9 a CYP3A4. Podobné zvýšení expozice může nastat, pokud jsou současně s terbinafinem podávány i další léky, které také inhibují oba enzymy CYP2C9 a CYP3A4, jako je například ketokonazol a amiodaron.

Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinek nebo plazmatickou koncentraci terbinafinu:

Rifampicin zvyšuje clearance terbinafinu o 100 %.

Vliv terbinafinu na jiné léčivé přípravky

Podle výsledků studií provedených in vitro a u zdravých dobrovolníků má terbinafin zanedbatelný potenciál pro inhibici nebo zvýšení clearance většiny léků, které jsou metabolizovány pomocí systému cytochromu P450 (např. cyklosporin, tolbutamid, terfenadin, triazolam nebo perorální kontraceptiva) s výjimkou těch, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2D6 (viz níže).

Terbinafin nezasahuje do clearance antipyrinu nebo digoxinu.

U pacientek užívajících terbinafin současně s perorální antikoncepcí byly hlášeny některé případy menstruačních poruch, jako je krvácení z průniku a nepravidelný cyklus, ačkoli se tyto poruchy vyskytly i u pacientek užívajících perorální antikoncepci samostatně.

Terbinafin může zvyšovat účinek nebo plazmatickou koncentraci následujících léčivých přípravků:

Kofein

Terbinafin snížil clearance intravenózně podávaného kofeinu o 19 %.

Sloučeniny metabolizované převážně enzymem CYP2D6

In vitro a in vivo studie prokázaly, že terbinafin inhibuje metabolismus zprostředkovaný enzymem CYP2D6 (viz bod 5.2). Toto zjištění může mít klinický význam pro látky metabolizované převážně prostřednictvím enzymu CYP2D6, např. určité látky z následujících lékových skupin: tricyklická antidepresiva (TCA), beta-blokátory, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), antiarytmika (včetně třídy 1A, 1B a 1C) a inhibitory monoaminooxidázy (MAO-I) Typ B, zejména jestliže současně podávané léčivé látky mají úzký terapeutický index (viz 4.4.).

Desipramin

Terbinafin snížil clearance desipraminu o 82 %.

Terbinafin může snižovat účinek nebo plazmatickou koncentraci následujících léčivých přípravků:

Cyklosporin

Terbinafin zvýšil clearance cyklosporinu o 15 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání terbinafinu těhotným ženám jsou omezené. Terbinafin se nemá podávat v těhotenství, pokud to není jednoznačně nutné.

Kojení

Terbinafin se vylučuje do mateřského mléka, a proto kojící matky nemají, zatímco kojí, tento léčivý přípravek užívat.

Fertilita

Studie fetální toxicity a fertility u zvířat neukazují na žádné nežádoucí účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie o vlivu léčby terbinafinem na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se vyskytly závratě jako nežádoucí účinek, se mají vyvarovat řízení motorových vozidel nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických studiích nebo během post-marketingového sledování.

Nežádoucí účinky (Tabulka 1) jsou zařazeny do tříd orgánových systémů a jejich frekvence je klasifikována následně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Hematologické poruchy, jako jsou neutropenie, agranulocytóza a trombocytopenie, pancytopenie
Není známo: Anémie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Anafylaktoidní reakce, angioedém, kožní a systémový lupus erythematoses
Není známo: Anafylaktické reakce, reakce podobná sérové nemoci

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: Snížená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: Deprese, úzkost*

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesti hlavy
Méně časté: Ageuzie (ztráta chuti) **, hypogeuzie (snížené vnímání chuti) **, dysgeuzie (porucha chuti) **
Vzácné: Parestezie, hypoestezie, závratě
Není známo: Anosmie

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: Hypoakuzie (snížená citlivost na zvuky), porucha sluchu, tinnitus

Cévní poruchy

Není známo: Vaskulitida

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Dyspepsie, abdominální distenze, nauzea, bolest břicha, průjem
Není známo: Pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Jaterní selhání, zvýšení jaterních enzymů, hepatitida, žloutenka, cholestáza

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: Alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka)
Vzácné: Závažné kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, fotosenzitivita a angioneurotický edém). Jestliže je kožní vyrážka progresivní, léčbu terbinafinem je třeba vysadit.
Velmi vzácné: Erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Psoriatické vyrážky nebo exacerbace psoriázy, alopecie
Není známo: Fotosenzitivní reakce, fotodermatitida, fotosenzitivní alergické reakce a polymorfní světelná erupce

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: Artralgie a myalgie. Mohou se vyskytovat jako součást reakce přecitlivělosti spolu s alergickými kožními reakcemi.
Není známo: Rabdomyolýza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Malátnost, únava

Není známo: Onemocnění podobné chřipce, pyrexie

Vyšetření

Není známo: Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti***

*Úzkost a depresivní symptomy jako vedlejší nežádoucí účinky poruchy chuti (disgeuzie).

**Přibližně u 0,6 % pacientů léčených terbinafinem bylo hlášeno narušení chuti (dysgeuzie, hypogeuzie) včetně ztráty chuti (ageuzie). Obvykle odezní po vysazení léku. Byly hlášeny ojedinělé případy přetrvávajícího narušení chuti.

***Úbytek tělesné hmotnosti jako vedlejší nežádoucí účinek hypogeuzie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek**4.9 Předávkování**

Bylo popsáno několik případů předávkování (dávkou až do 5 g). Symptomy předávkování jsou bolesti hlavy, nauzea, bolest v epigastriu a závratě.

Doporučenou léčbou je eliminace léčiva, hlavně pomocí aktivního uhlí, a v případě potřeby symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: dermatologika; antimykotika pro systémovou aplikaci

ATC kód: D01B A02

Terbinafin je allylamin se širokým spektrem antimykotického účinku. V nízkých koncentracích má terbinafin fungicidní účinky na dermatofyty, plísně a některé dimorfní houby. Proti kvasinkám, v závislosti na druhu, působí terbinafin fungicidně nebo fungistaticky.

Terbinafin v houbách selektivně interferuje s biosyntézou sterolů v raném stupni. To vede k deficitu ergosterolu a k hromadění skvalenu v buňkách. Deficit ergosterolu i akumulace skvalenu jsou zodpovědné za buněčnou smrt hub. Terbinafin rovněž inhibuje skvalenovou epoxidázu v buněčné membráně hub. Při perorálním podání se léčivá látka kumuluje v kůži, vlasech a nehtech v koncentracích spojených s fungicidní aktivitou. Měřitelné koncentrace léčivé látky jsou zjištěny ještě za 15–20 dní po ukončení léčby.

Terbinafin se používá k léčbě mykotických infekcí kůže a nehtů, které jsou způsobeny trichofyty (například *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum*.

V tabulce je uveden rozsah minimálních inhibičních koncentrací (MIC) proti dermatofytům.

Organismus	Rozsah MIC (μg/ml)
------------	--------------------

<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001 – 0,15
----------------------------	--------------

<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001 – 0,05
------------------------------------	---------------

Trichophyton verrucosum	0,001 – 0,006
Trichophyton violaceum	0,001 – 0,1
Microsporum canis	0,0001 – 0,1
Edidermophyton floccosum	0,001 – 0,05

Terbinafin má malou účinnost proti druhu Candida.

Terbinafin tablety, na rozdíl od lokálně podávané léčby terbinafinem, nemá žádný účinek na Pityriasis (Tinea) versicolor.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace 0,97 µg/ml je dosaženo za 2 hodiny po perorálním podání jednorázové dávky 250 mg terbinafinu. Absorpční poločas je 0,8 hodiny, distribuční poločas 4,6 hodiny.

Distribuce

Terbinafin se silně váže na plazmatické bílkoviny (99 %).

Rychle proniká šikarou a koncentruje se v lipofilním stratum corneum. Terbinafin se vylučuje rovněž mazem, proto dosahuje vysoké koncentrace ve vlasových váčcích a částech kůže bohatých na mazové žlázy. Je rovněž dokázáno, že v prvních týdnech po zahájení terapie vstupuje terbinafin do nehtové ploténky.

Biotransformace

Terbinafin se rychle metabolizuje isoenzymy cytochromového systému, zejména CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 a CYP2C19. Biotransformace končí metabolity bez antifungální aktivity vylučovanými převážně močí.

Eliminace

Eliminační poločas je přibližně 17 hodin. Akumulace léku v plazmě není prokázána.

Nebyly pozorovány změny farmakokinetiky terbinafinu v závislosti na věku, avšak u nemocných s poškozením ledvin nebo jater může být rychlost eliminace snížena s následným zvýšením koncentrace terbinafinu v plazmě.

Farmakokinetické studie s jednorázovým podáním terbinafinu u pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater prokázaly, že clearance terbinafinu může být snížena zhruba o 50 %.

Biologická dostupnost terbinafinu je mírně ovlivněna příjmem potravy, avšak nikoliv v rozsahu, který by vyžadoval úpravu dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přibližná hodnota LD₅₀ je u potkanů i myší více než 4 g/kg.

V dlouhodobých studiích (s dobou trvání až 1 rok) u potkanů a psů nebyly u žádného živočišného druhu pozorovány výrazné toxické účinky při perorálním podávání dávek až kolem 100 mg/kg/den. Ve vyšších dávkách byly jako potenciální cílové orgány určeny játra a pravděpodobně rovněž i ledviny.

Ve dvouleté studii karcinogenity u myší při podávání dávek až 130 mg/kg/den (samcům) a 156 mg/kg/den (samicím) nebyly prokázány žádné neoplastické nebo jiné patologické nálezy, které by bylo možné přičíst léčbě.

Ve dvouleté studii karcinogenity s perorálním podáváním terbinafinu potkanům byl pozorován zvýšený výskyt nádorů jater u samců, kterým byla podávána nejvyšší dávka 69 mg/kg/den. Při této dávce je systémová expozice podobná klinické expozici. Mechanismus rozvoje tumorů není stanoven.

Bylo prokázáno, že změny, které mohou souviset s peroxisomální proliferací, jsou druhově specifické, protože tyto změny nebyly pozorovány ve studii karcinogenity u myší, psů či opic.

Ve studii s vysokými dávkami terbinafinu u opic byly při vyšších dávkách (netoxická hladina 50 mg/kg/den) pozorovány refrakční nepravidelnosti v sítnici. Tyto nepravidelnosti souvisely s přítomností metabolitů terbinafinu v oční tkáni a ustoupily po vysazení léčby. Změny nebyly spojeny s histologickými změnami.

Ve standardní baterii testů genotoxicity *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny žádné důkazy o mutagenním nebo klastogenním potenciálu terbinafinu.

Ve studiích u potkanů nebo králíků nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu či jiné parametry reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
hypromelosa 2506/5
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/PVDC/Al a HDPE kontejner se závitovým LDPE uzávěrem

Velikosti balení

Blistry: 7, 8, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98 a 112 tablet.

Kontejner: 50 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA, Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

26/309/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 8. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 6. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2023