

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TERFIMED 250 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje terbinafinum 250 mg (ve formě terbinafini hydrochloridum).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety pro perorální podání.
Bílé oválné tablety s půlicí rýhou na obou stranách.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mykotické infekce kůže a nehtů způsobené houbami rodu *Trichophyton* (např. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum*.
Perorálně podávaný terbinafin je indikován k léčbě mykotických infekcí kůže (*tinea corporis*, *tinea cruris* a *tinea pedis*), kde je perorální léčba považována za vhodnou vzhledem k místu výskytu, závažnosti a rozsahu infekce.
Perorálně podávaný terbinafin je indikován k léčbě onychomykózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

250 mg (1 tableta) jednou denně.

Délka trvání léčby bývá různá, závisí na indikaci a závažnosti infekce.

Infekce kůže

Doporučená délka léčby:

Tinea pedis (interdigitální, plantární/mokasínový typ): 2-6 týdnů

Tinea corporis: 4 týdny

Tinea cruris: 2-4 týdny

Onychomykóza

U většiny pacientů je doba trvání léčby 6 týdnů až 3 měsíce. Léčba kratší než 3 měsíce se předpokládá u pacientů s infekcí nehtů na ruce, infekcí nehtů na nohou kromě infekce palce nebo u mladších pacientů. Při léčbě infekcí nehtů na nohou většinou postačuje 3 měsíční léčba, ale u některých pacientů je potřebná i léčba 6 měsíční nebo delší.

Pomalý růst nehtů během prvních týdnů léčby umožňuje identifikovat pacienty, u kterých je nutná delší léčba.

Úplný ústup všech příznaků infekce může nastat až několik týdnů po mykologické léčbě.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Terbinafin v tabletách je kontraindikován u pacientů s chronickým nebo aktivním onemocněním jater (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Použití terbinafinu v tabletách nebylo dostatečně studováno u pacientů s poškozením ledvin, a proto není u této populace doporučeno (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Terfimed 250 mg u dětí a dospívajících (<18 let) se nedoporučuje pro nedostatek zkušeností u této věkové skupiny.

Starší pacienti

Nic nenasvědčuje tomu, že by starší pacienti (ve věku 65 let a více) vyžadovali jinou dávku nebo zaznamenávali jiné vedlejší účinky než pacienti mladší. Pokud se přípravek předepisuje pacientům této věkové skupiny, je nutné myslet na možnost již existujícího předchozího poškození funkce jater nebo ledvin u této věkové skupiny (viz bod 4.4).

Způsob podání

Tablety (s půlící rýhou) se polykají a zapíjejí se vodou. Je třeba užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Tablety je možné užívat nalačno nebo po jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Chronické nebo aktivní onemocnění jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce jater

Terbinafin v tabletách je kontraindikován u pacientů s chronickým nebo aktivním onemocněním jater. Před předepsáním přípravku Terfimed 250 mg mají být provedeny funkční jaterní testy a musí být posouzeno již existující onemocnění jater.

K hepatotoxicitě může dojít u pacientů se stávajícím onemocněním jater i bez něj, proto je doporučována pravidelná kontrola funkčních jaterních testů (po 4–6 týdnech léčby). Léčba terbinafinem má být okamžitě přerušena při zvýšení funkčních jaterních testů.

U pacientů léčených terbinafinem v tabletách byly hlášeny velmi vzácné případy závažného jaterního selhání (některé s fatálním koncem nebo vyžadující transplantaci jater). Ve většině případů selhání jater měli pacienti závažné základní systémové onemocnění a příčinná souvislost s užíváním terbinafinu v tabletách byla nejistá (viz bod 4.8).

Pacienti, jimž je předepsán Terfimed 250 mg, musí být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakékoli známky nebo příznaky naznačující jaterní dysfunkci, jako jsou pruritus, neopodstatněná přetrvávající nauzea, nechutenství, anorexie, žloutenka, zvracení, únava, bolest v pravé horní oblasti břicha, tmavá moč nebo světlá stolice. Pacienti s těmito projevy musí přestat užívat perorální terbinafin a okamžitě musí být vyšetřeny jaterní funkce.

Dermatologické účinky

U pacientů užívajících terbinafin v tabletách byly velmi vzácně hlášeny případy závažných kožních reakcí (např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy). Jestliže se objeví zhoršující se vyrážka, musí být léčba terbinafinem v tabletách ukončena.

Velmi vzácně byly hlášeny případy exacerbace psoriázy, proto musí být terbinafin užíván s opatrností u pacientů s již existující psoriázou.

Hematologické účinky

Velmi vzácně byly u pacientů léčených terbinafinem v tabletách hlášeny případy krevní dyskrázie (neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie). Etiologie jakékoli krevní dyskrázie, která se vyskytne u pacientů léčených terbinafinem v tabletách, musí být vyhodnocena a má se zvážit možná změna léčebného režimu, včetně ukončení léčby.

Pacienty léčené terbinafinem, u nichž se vyvine vysoká horečka a bolest v krku, je potřeba vyšetřit na možné nežádoucí hematologické účinky.

Funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (clearance kreatininu <50 ml/min nebo hladina sérového kreatininu >300 mikromolů/l) nebylo použití terbinafinu v tabletách dostatečně studováno, a proto se jeho podávání nedoporučuje (viz bod 5.2).

Ostatní

Velmi vzácně byly hlášeny případy onemocnění lupus erythematoses, a proto musí být terbinafin užíván s opatrností u pacientů s lupus erythematoses.

Interakce

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* bylo zjištěno, že terbinafin inhibuje metabolismus CYP2D6 (viz bod 4.5). Proto musí být pacienti užívající současně léčivé přípravky, které jsou přednostně metabolizované tímto enzymem, např. některé léčivé přípravky následujících lékových skupin – tricyklická antidepresiva (TCA), beta-blokátory, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), antiarytmika třídy Ic a inhibitory monoaminoxidázy (MAO-I) typu B, sledováni, a to především, pokud mají tyto léčivé přípravky úzké terapeutické rozmezí (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na terbinafin:

Plazmatickou clearance terbinafinu mohou urychlit léky, které indukují metabolismus, a zpomalit ty, které inhibují cytochrom P450. Je-li nutné podávat takové přípravky současně, může být třeba odpovídajícím způsobem upravit dávkování terbinafinu.

Účinek nebo plazmatickou koncentraci terbinafinu mohou zvýšit následující léčivé přípravky
Cimetidin snižoval clearance terbinafinu o 30 %.

Flukonazol zvyšuje C_{max} terbinafinu o 52 % a AUC o 69 % v důsledku inhibice enzymů CYP2C9 i CYP3A4. Podobné zvýšení expozice se může objevit při současném podávání jiných léků, které inhibují enzymy CYP2C9 i CYP3A4, jako například ketokonazol a amiodaron.

Účinek nebo plazmatickou koncentraci terbinafinu mohou snížit následující léčivé přípravky
Rifampicin zvyšoval clearance terbinafinu o 100 %.

Účinek terbinafinu na jiné léčivé přípravky:

Terbinafin může zvyšovat účinek nebo plazmatickou koncentraci následujících léčivých přípravků

Kofein

Terbinafin snižuje clearance intravenózně podávaného kofeinu o 21 %.

Sloučeniny metabolizované přednostně CYP2D6

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* bylo zjištěno, že terbinafin inhibuje metabolismus CYP2D6. Tato zjištění mohou mít klinický význam pro sloučeniny přednostně metabolizované CYP2D6, např. některé léčivé přípravky následujících lékových skupin – tricyklická antidepresiva (TCA), beta-blokátory, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), antiarytmika (zahrnující třídy Ia, Ib a Ic), inhibitory monoaminoxidázy (MAO-I) typu B, a to především, pokud mají úzké terapeutické rozmezí (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Terbinafin snižuje clearance desipraminu o 82 %.

Ve studiích na zdravých dobrovolnících charakterizovaných jako extenzivní metabolizátoři dextromethorfanu (antitusikum a referenční substrát CYP2D6) zvyšoval terbinafin metabolický poměr dextromethorfanu/dextrorfanu v moči v průměru 16 až 97násobně. Tím může terbinafin změnit extenzivní metabolizátory CYP2D6 (genotyp) na slabé metabolizátory (fenotyp).

Informace k léčivým přípravkům podávaným společně s Terfimedem vedoucí k žádným nebo zanedbatelným interakcím

V *in vitro* studiích a studiích vedených na zdravých dobrovolnících terbinafin vykazuje jen zanedbatelný potenciál inhibice či zvýšení clearance většiny léků, které jsou metabolizovány systémem cytochromu P450 (např. terfenadinu, triazolamu, tolbutamidu nebo perorálních antikoncepčních přípravků) vyjma těch, které jsou metabolizovány cytochromem CYP2D6 (viz výše).

Terbinafin neinterferuje s clearance antipyrinu nebo digoxinu.

Nebyl zaznamenán žádný vliv terbinafinu na farmakokinetiku flukonazolu. Dále nebyla zaznamenána žádná klinicky relevantní interakce mezi terbinafinem a potenciální souběžnou léčbou kotrimoxazolem (trimethoprim a sulfamethoxazol), zidovudinem nebo theofylinem.

U pacientek užívajících terbinafin v tabletách současně s perorální antikoncepcí byly hlášeny případy menstruačních poruch (intermenstruační krvácení a nepravidelný cyklus), avšak výskyt těchto poruch byl v rozmezí výskytu jako u pacientek, které užívaly kontraceptiva samotná.

Terbinafin může snižovat účinek nebo plazmatickou koncentraci následujících léčivých přípravků

Terbinafin zvyšuje clearance cyklosporinu o 15 %.

U pacientů užívajících terbinafin současně s warfarinem byly vzácně hlášeny případy změn INR a/nebo protrombinového času.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie fetální toxicity a fertility provedené na zvířatech nenaznačují žádné nežádoucí účinky. Protože klinické zkušenosti u těhotných žen jsou velmi omezené, nemá být Terfimed 250 mg podáván těhotným ženám, pokud zdravotní stav ženy nevyžaduje perorální léčbu terbinafinem a potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální rizika pro plod.

Kojení

Terbinafin se vylučuje do mateřského mléka, proto matky nemají užívat Terfimed během kojení.

Fertilita

Studie fetální toxicity a fertility u zvířat nenesvědčí o nežádoucích účincích terbinafinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky terbinafinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se objeví závratě jako nežádoucí účinek, nemají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou většinou mírně až středně závažné a přechodné. Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v průběhu klinických studií nebo během zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky (tabulka 1) jsou seřazeny podle frekvence za použití následující konvence: 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	
<i>Velmi vzácné</i>	neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie
<i>Není známo</i>	anémie
Poruchy imunitního systému	
<i>Velmi vzácné</i>	anafylaktoidní reakce (včetně angioedému), kožní a systémový lupus erythematoses
<i>Není známo</i>	anafylaktická reakce, reakce podobná sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Velmi časté</i>	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	
<i>Není známo</i>	úzkost, depresivní příznaky
Poruchy nervového systému	
<i>Časté</i>	bolesti hlavy
<i>Méně časté</i>	dysgeuzie* včetně ageuzie**
<i>Velmi vzácné</i>	parestezie, hypestezie, závratě
<i>Není známo</i>	anosmie včetně trvalé anosmie, hyposmie
Poruchy oka	
<i>Není známo</i>	Poruchy vidění, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Velmi vzácné</i>	vertigo
<i>Není známo</i>	nedoslýchavost, poškození sluchu, tinitus
Cévní poruchy	
<i>Není známo</i>	vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté</i>	pocit plnosti, abdominální distenze, dyspepsie, nauzea, bolesti břicha, průjem
<i>Není známo</i>	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Vzácné</i>	závažná jaterní dysfunkce včetně jaterního selhání, zvýšení jaterních enzymů, žloutenky, cholestázy a hepatitidy. Pokud se objeví jaterní dysfunkce, léčba přípravkem Terfimed 250 mg musí být ukončena (viz bod 4.4). Ve velmi vzácných případech bylo hlášeno závažné jaterní selhání (některá končila smrtí nebo vyžadovala transplantaci jater). Ve většině případů jaterního selhání pacienti měli závažné systémové onemocnění .
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
<i>Velmi časté</i>	vyrážka, kopřivka
<i>Velmi vzácné</i>	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, toxický kožní výsev, exfoliativní dermatitida, bulózní dermatitida, reakce fotosenzitivity, alopecie. Pokud se objeví progresivní kožní vyrážka, léčba přípravkem Terfimed 250 mg musí být přerušena.

<i>Není známo</i>	Psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy, Závažné kožní reakce (např. akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Velmi časté</i>	artralgie, myalgie
<i>Není známo</i>	rhabdomyolýza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Vzácné</i>	malátnost
<i>Velmi vzácné</i>	únava
<i>Není známo</i>	onemocnění podobné chřipce, pyrexie
Vyšetření	
<i>Méně časté</i>	snížení tělesné hmotnosti
<i>Není známo</i>	zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

* Hypogeuzie, ageuzie, které obvykle vymizí během několika týdnů po vysazení léku. Byly popsány ojedinělé případy prodloužené hypogeuzie.

** Snížení tělesné hmotnosti v důsledku 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 hlášeno několik případů předávkování (až do 5 g), které vyvolalo bolest hlavy, nevolnost, bolest v horní části břicha a závrať.

Doporučená léčba předávkování sestává z eliminace léku, primárně podáním aktivního uhlí, a symptomatické podpůrné terapie, je-li potřeba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: D01BA02.

Terbinafin patří mezi allylaminy se širokým spektrem účinku. Při nízkých koncentracích působí terbinafin fungicidně proti dermatofytům, plísním a některým dimorfním houbám. Proti kvasinkám působí terbinafin fungicidně či fungistaticky v závislosti na druhu.

Terbinafin narušuje konkrétně fungální biosyntézu sterolu v časném stadiu. To vede k deficitu ergosterolu a mezibuněčné kumulaci skvalenu, což má za následek odumírání fungální buněčné membrány. Terbinafin působí prostřednictvím inhibice skvalenové epoxidázy ve fungální buněčné membráně. Enzym skvalenová epoxidáza není vázaný na systém cytochromu P450.

Při perorálním podání se lék hromadí v kůži, vlasech a nehtech, a to v koncentracích spojovaných s fungicidní aktivitou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je terbinafin dobře absorbován (>70 %) a absolutní biologická dostupnost terbinafinu v tabletách je po „first-pass“ metabolismu přibližně 50 %. Za 1,5 hodiny po jednorázovém perorálním podání 250 mg terbinafinu je dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace

1,3 mikrogramu/ml. Plazmatická koncentrace klesá třífázovým způsobem s terminálním poločasem 16,5 dne. Po 28 dnech, kdy se dosáhlo okolo 70 % rovnovážného stavu, byla maximální koncentrace terbinafinu průměrně o 25 % vyšší a plazmatická AUC se zvýšila 2,3x v porovnání s jednorázovým podáním. Ze zvýšené AUC v plazmě byl vypočten efektivní poločas přibližně 30 hodin. Biologická dostupnost terbinafinu je mírně ovlivněna příjmem potravy (zvýšení AUC o méně než 20 %), ale ne v takové míře, aby vyžadovala úpravu dávkování.

Terbinafin se silně váže na plazmatické proteiny. Proniká rychle šikarou a koncentruje se v lipofilním stratum corneum. Terbinafin je též vylučován kožním mazem, díky čemuž se ve vysokých koncentracích vyskytuje ve vlasových váčcích, vlasech a pokožce bohaté na maz. Rovněž bylo prokázáno, že v prvních několika týdnech po zahájení léčby terbinafin prostupuje do nehtových plotének.

Terbinafin je rychle a rozsáhle metabolizován nejméně sedmi CYP izoenzymy, přičemž nejvíce se na procesu podílejí CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 a CYP2C19. Výsledkem biologické transformace jsou metabolity s nulovou antifungální aktivitou, vylučované převážně močí.

Nebyly zaznamenány žádné změny farmakokinetického profilu v závislosti na věku, nicméně rychlost eliminace může být snížena u pacientů s poruchami funkce ledvin či jater, neboť v jejich důsledku dochází k zvýšení hodnot terbinafinu v krvi.

Farmakokinetické studie po jednorázovém podání terbinafinu pacientům s poškozením ledvin (clearance kreatininu <50 ml/min) nebo s již existujícím onemocněním jater ukázaly, že clearance terbinafinu může být snížena o 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V rámci dlouhodobých studií (s trváním do 1 roku) provedených na potkanech a psech nebyly pozorovány žádné výrazné toxické účinky při perorálních denních dávkách do 100 mg/kg. Při vyšších dávkách byly jako cílové orgány možného poškození identifikovány játra a eventuálně též ledviny.

V průběhu dvouleté studie karcinogenity na myších při denních perorálních dávkách 130 mg/kg u samců a 156 mg/kg u samic nebyly zjištěny žádné známky tvorby neoplazmat ani jiné abnormality, které by se daly připisat na vrub léčbě hodnoceným přípravkem. V rámci dvouleté studie karcinogenity provedené na potkanech byl pozorován zvýšený výskyt nádorů jater u samců po nejvyšší denní dávce 69 mg/kg. Tyto změny, které mohou souviset s proliferací peroxizomů, se ukázaly jako druhově specifické, neboť nebyly pozorovány v rámci zmíněné studie karcinogenity na myších ani v rámci jiných studií na myších, psech a opicích.

V průběhu studií vysokých dávek terbinafinu na opicích byly pozorovány refrakterní změny retiny (hranici netoxického účinku představovala dávka 50 mg/kg). Tyto změny měly souvislost s přítomností metabolitu terbinafinu v oční tkáni a vymizely po vysazení léku. Nedoprovázely je histologické změny.

Standardní sada *in vitro* a *in vivo* testů genotoxicity neprokázala mutagenní ani klastogenní potenciál přípravku.

Studie na potkanech a králících neukázaly žádné nežádoucí účinky na plodnost ani na jiné parametry související s reprodukcí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl karboxymetylškrobu (typ A)
Mikrokrytalická celulóza (E460)

Hypromelosa (E464)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/Al blistr nebo PVC-PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 8, 14, 28 nebo 42 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/489/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 12. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 6. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

31.1.2020