

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. **ИМЕ НА ЛЕКОТ**
TERBINAX /ТЕРБИНАКС 250 mg таблети
terbinafine
2. **КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**
Една таблета содржи 250 mg тербинафин во форма на тербинафин хидрохлорид.
За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ
3. **ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА**
Таблета.
Бела долгнавеста таблета со разделна линија на двете страни.

Разделната линија служи само да се олесни кршењето заради полесно голтање, но не и лекот да се подели на еднакви дози.

4. **КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ** 4.1 **ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ**

Тербинафинот е индициран за лекување на габични инфекции на кожата и ноктите предизвикани од групите на *Trichophyton* (на пример *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*.

Оралниот тербинафин е индициран за лекување на:

- инфекции предизвикани од дерматофити (*tinea corporis*, *tinea cruris* и *tinea pedis*) кога оралното лекување се смета за соодветно со оглед на местото, тежината или проширеноста на инфекцијата
- онихомикоза.

4.2 **ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА**

Дозирање

Возрасни

Препорачаната доза е 250 mg (1 таблета) еднаш дневно.

Траењето на лекувањето е различно со оглед на индикациите и тежината на инфекцијата.

Инфекции на кожата

Веројатно траење на лекувањето:

<i>Tinea pedis</i> (интердигитален, плантарен/мокасински вид)	2 до 6 седмици
<i>Tinea corporis</i>	4 седмици
<i>Tinea cruris</i>	2 до 4 седмици
Онихомикоза	

Кај повеќето болни со онихомикоза лекувањето трае помеѓу 6 седмици и 3 месеци. Време на лекување пократко од три месеци се очекува кај болни со инфекција на нокти на рацете или нозете, освен ноктот на ножниот палец и кај болни од помлада возраст. При лекување на ноктите на нозете, лекување во траење од 3 месеци е кај повеќето случаи доволно, иако кај



некои болни лекувањето може да трае 6 месеци и подолго. Бавното растење на ноктите во првите седмици на лекувањето може да овозможи идентификација на болните кај кои ќе биде потребно подолго лекување.

Потполното повлекување на знаците и симптомите на инфекција можат да се појават дури неколку седмици по негативниот наод од миколошката обработка.

Дополнителни податоци за посебни популации

Оштетена функција на црниот дроб

Не се препорачува примена на таблети тербинафин кај болни со хронична или активна болест на црниот дроб (видете го поглавјето 4.4).

Оштетена функција на бубрезите

Бидејќи нема доволно испитувања за примена на таблетите тербинафин кај болни со оштетена функција на бубрезите, не се препорачува нивна примена кај оваа популација (видете го поглавјето 4.4 и поглавјето 5.2).

Деца

Податоците за безбедноста на примената на орален тербинафин кај деца, кои опфаќаат 314 болни вклучени во пост-маркетиншкото следење на тербинафин во Велика Британија, покажале дека профилот на несакани дејства кај децата е сличен со оној кај возрасните. Не се забележани докази за било какви нови, невообичаени или потешки реакции од оние видени кај возрасни. Но, заради сè уште ограничените податоци, примената на тербинафин кај децата не се препорачува.

Повозрасни

Нема докази кои би упатувале на тоа дека кај болни на возраст од 65 и повеќе години е потребно поинакво дозирање или дека кај нив се јавуваат несакани дејства поразлични од оние кај болни на помлада возраст. Кај оваа старосна група на болни потребно е да се земе во предвид можноста за оштетување на функцијата на црниот дроб или бубрезите (видете го поглавјето 4.4).

Начин на примена

Таблетите се земаат низ уста, со вода. По можност, таблетата треба да се зема секој ден приближно во исто време, на празен желудник или по оброк.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната материја или кон некоја од помошните материји наведени во поглавјето 6.1.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Функција на црниот дроб

Не се препорачува примена на таблетите тербинафин кај болни со хронична или активна болест на црниот дроб. Пред препишување на таблетите тербинафин потребно е да се испита функцијата на црниот дроб и да се оцени секоја постојна болест на црниот дроб.



Хепатотоксичност предизвикана од тербинафин може да се јави кај болни со или без постојна болест на црниот дроб, па затоа се препорачува периодично следење и извршување (по 4 до 6 седмици од лекувањето) на испитувања на функцијата на црниот дроб. Потребно е веднаш да се прекине со примена на тербинафин таблетите во случај на зголемени вредности на показателите на функцијата на црниот дроб.

Кај болни кои се лекувани со таблети тербинафин многу ретко се забележани случаи на тешко затајување на функцијата на црниот дроб (некои и со смртен резултат или со потреба за трансплантација на црниот дроб). Кај повеќето случаи на затајувања на црниот дроб, болните биле со тешка општа состојба со веќе постојни тешки системски болести, па причинската поврзаност со примената на тербинафин не била сигурна (видете го поглавјето 4.8).

Болните на кои им е препишан овој лек треба да се предупредат веднаш да пријават било кој знак или симптом кој упатува на нарушување на функцијата на црниот дроб, како што се јадеж, необјаслива постојана мачнина, губење на апетит, анорексија, жолтица, повраќање, замор, болки во десниот горен дел на абдоменот, темна урина или светла столица. Кај болни, кај кои се појавиле наведените симптоми лекувањето со тербинафин треба веднаш да се прекине и да се утврдат евентуалните отстапувања кај показателите на функцијата на црниот дроб.

Дерматолошки ефекти

Тешки кожни реакции (на пр. Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза, медикаментозно исипување со еозинофилија и системски симптоми) многу ретко се забележани кај болни кои земале таблети тербинафин. Ако се појави прогресивно исипување на кожата, потребно е да се прекине примената на тербинафин таблетите.

Тербинафинот треба да се користи со претпазливост кај болни со веќе присутна псоријаза бидејќи се забележани многу ретки случаи на егзацербација на псоријазата.

Хематолошки ефекти

Многу ретко се забележани случаи на крвни дискразии (неутропенија, агранулоцитоза, тромбоцитопенија, панцитопенија) кај болни кои се лекувани со тербинафин таблети. Кај болни на ваква терапија потребно е да се анализира етиологијата на појавата на било која форма на крвна дискразија и да се одреди потребата за промена на режимот на дозирање, вклучувајќи и прекин на примената на тербинафин таблетите.

Функција на бубрезите

Кај болни со оштетена функција на бубрезите (клиренс на креатининот помал од 50 ml/мин или серумски креатинин поголем од 300 $\mu\text{mol/l}$) нема



доволно испитувања за примената на тербинафин таблетите, па не се препорачува нивна примена кај оваа популација (видете го поглавјето 5.2).

Друго

Тербинафин таблетите треба да се користат со претпазливост кај болни со системски еритемски лупус бидејќи се забележани многу ретки случаи на системски еритемски лупус.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Ефектот на други лекови врз тербинафинот

Клиренсот на тербинафинот од плазмата може да биде забрзан со лекови кои го индуцираат метаболизмот и може да биде инхибиран со лекови кои го инхибираат цитохромот P450. Доколку е неопходна истовремена примена на такви лекови, дозата на тербинафин мора да се приспособи.

Следните лекови можат да го зголемат ефектот на тербинафинот или неговата концентрација во плазмата:

- циметидинот го намали клиренсот на тербинафин за 33%
- флуконазолот го зголеми C_{max} на тербинафинот за 52%, а AUC за 69%, заради инхибиција на ензимите CYP2C9 и CYP3A4. Слично зголемување на изложеноста може да настане кога истовремено со тербинафин се применуваат други лекови кои ги инхибираат и CYP2C9 и CYP3A4, како што се кетоназол и амиодарон.

Следните лекови можат да го зголемат ефектот на тербинафинот или неговата концентрација во плазмата:

- рифампицинот го зголеми клиренсот на тербинафин за 100%.

Ефект на тербинафинот врз другите лекови

Тербинафинот може да го зголеми ефектот или концентрацијата во плазмата на следните лекови:

- кофеин: тербинафинот го намалил клиренсот на интравенски применетиот кофеин за 19%
- лекови кои претежно се метаболизираат преку CYP2D6: *in vitro* и *in vivo* испитувањата покажале дека тербинафинот го инхибира метаболизмот посредуван со CYP2D6. Ова сознание може да биде од клиничко значење за болните кои примаат лекови претежно метаболизирани преку овој ензим, како што се трициклични антидепресиви, β -блокатори, селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI), антиаритмици (вклучувајќи класа 1A, 1B и 1C) и инхибитори на моноаминооксидазата тип Б, особено ако тие исто така имаат тесна терапевска ширина (видете го поглавјето 4.4).
- десипрамин: тербинафинот го намали клиренсот на десипрамин за 82%.

При испитување на здрави испитаници кои биле карактеризирани како екстензивни метаболизатори на декстрометорфан (антитусик и испитен супстрат на ензимот CYP2D6), тербинафинот го зголемил метаболичкиот сооднос на декстрометорфанот/декстрорфанот во урината во просек за 16



до 97 пати. Затоа, тербинафинот може да ги конвертира екстензивните (генотип) метаболизатори на ензимот CYP2D6 во слаби (фенотип) метаболизатори.

Податоците за ефектот на истовремената примена на лекови со тербинафин која резултира со никакви или занемарливи интеракции

Испитувањата спроведени *in vitro* и кај здрави доброволци упатуваат на тоа дека тербинафинот поседува занемарлив потенцијал на инхибиција или индукција на клиренсот на лекови кои се метаболизираат преку други ензими на цитохромот P450 (на пр. толбутамид, терфенадин, триазолам, орални контрацепциски средства), освен оние лекови кои се метаболизираат преку CYP2D6 (видете подолу во текстот).

Тербинафинот не влијае врз клиренсот на антипиринот или дигоксинот.

Нема дејство на тербинафинот врз фармакокинетиката на флуконазолот. Понатаму, немало клинички значајни интеракции помеѓу тербинафинот со потенцијалната истовремена примена со котримоксазол (триметоприм и сулфаметоксазол), зидовудин или теофилин.

Некои случаи на менструални нарушувања (ненадејно крвање и неправилни циклуси) забележани се кај жени кои земале тербинафин истовремено со орални контрацепциски средства, иако зачестеноста на овие нарушувања не е поголема од зачестеноста која се јавува кај жени кои земаат орални контрацепциски средства како монотерапија.

Тербинафинот може да го намали ефектот или концентрацијата во плазмата на следните лекови:

Циклоспорин: тербинафинот го зголемил клиренсот на циклоспорин за 15%.

Ретки случаи на промената на INR и/или протромбинското време забележани се кај болни кои примале тербинафин истовремено со варфарин.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ, ДОЕЊЕ И ПЛОДНОСТ

Бременост

Испитувањата на феталната токсичност и плодноста кај животни не упатува на несакани ефекти.

Бидејќи клиничкото искуство со примената на тербинафин кај бремени жени е многу ограничено, тербинафинот не смее да се применува за време на бременост, освен ако клиничката состојба на болната не бара лекување со орален тербинафин и ако можната корист за мајката е поголема од можниот ризик за фетусот.

Доење

Тербинафинот се излучува во мајчиното млеко и заради тоа не смее да се применува кај доилки.



Плодност

Испитувањата на фетална токсичност и испитувањата на плодноста спроведени кај животни не укажува на штетни ефекти.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени испитувања на влијанието на примената на тербинафин врз способноста за управување со возила и за работа на машини. Болните кои ќе доживеат вртоглавица како несакан ефект од лекот, мора да избегнуваат управување со возила, односно работа на машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства се обично со блага до умерена природа и минливи. Подолу наведените несакани дејства се забележани во текот на клиничките испитувања и пост-маркетиншкото следење на лекот. Несаканите дејства се наведени во групи според зачестеноста, на следниот начин:

Многу често: $\geq 1/10$

Често: $\geq 1/100$ и $< 1/10$

Помалку често: $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$

Ретко: $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$

Многу ретко: $< 1/10\ 000$, вклучувајќи ги и изолираните случаи

Непозната зачестеност (не може да се процени од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
Помалку често:	анемија
Многу ретко:	неутропенија, агранулоцитоза, тромбоцитопенија, панцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Многу ретко:	анафилактоидни реакции (вклучувајќи ангиоедем), кожен и системски <i>lupus erythematosus</i>
Непознато:	анафилактичка реакција, реакција која наликува на серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	
Многу често:	намален апетит
Психијатриски нарушувања	
Често:	депресија
Помалку често:	анксиозност
Нарушувања на нервниот систем	
Многу често:	главоболка
Често:	дисгеузија* вклучувајќи агеузија*, вртоглавица



Помалку често:	парестезија, хипоестезија
Непознато:	аносмија, вклучувајќи трајна аносмија, хипосмија
Нарушувања на очите	
Често:	оштетување на видот
Непознато:	замаглен вид, намалена видна острина
Нарушувања на ушите и лавиринтот	
Помалку често:	тинитус
Многу ретко:	вртоглавица
Непознато:	хипоакузија, оштетување на слухот
Васкуларни нарушувања	
Непознато:	васкулитис
Нарушувања на дигестивниот систем	
Многу често:	гастроинтестинални симптоми (абдоминална дистензија, диспепсија, мачнина, болки во абдоменот, пролив)
Непознато:	панкреатитис
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	
Ретко:	Случаи на сериозна дисфункција на црниот дроб, вклучувајќи и затајување на црниот дроб, зголемување на ензимите на црниот дроб, жолтица, холестаза и хепатитис. Ако се развие дисфункција на црниот дроб, лекувањето со тербинафин мора да се прекине (видете го и поглавјето 4.4). Постојат извештаи за многу ретки случаи на сериозно затајување на црниот дроб (од кои некои имале смртен резултат, а некои барале трансплантација на црниот дроб). Во повеќето случаи на затајување на црниот дроб болните имале сериозна постојна системска болест, па причинска врска со земањето на тербинафин не била сигурна.
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Многу често:	исипување, уртикарија
Помалку често:	реакции на фотоосетливост (вклучувајќи фотодерматоза, алергиски реакции на фотоосетливост и полиморфна светлосна ерупција)
Многу ретко:	мултиформен еритем, Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза, токсична кожна ерупција, ексфолијативен дерматитис, булозен дерматитис. Псоријазиформни ерупции или егзацербации на псоријазата. Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (АГЕП).



	Во случај на појава на прогресивно кожно исипување, лекувањето со тербинафин мора да се прекине. алопеција
Непознато:	медикаментозно исипување со еозинофилија и системски симптоми
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на врзното ткиво	
Многу често:	реакција на мускулно-скелетниот систем (артралгија, мијалгија)
Непознато:	рабдомиолиза
Општи нарушувања и реакции на местото на примената	
Често:	замор
Помалку често:	пирексија
Ретко:	општа лоша состојба
Непознато:	болест која наликува на грип
Испитувања	
Помалку често:	намалување на телесната тежина**
Непознато:	зголемена креатин фосфокиназа во крвта.

*Хипогеузија, вклучувајќи агеузија, која обично се повлекува неколку седмици по прекилот на земањето на лекот. Забележани се изолирани случаи на продолжена хипогеузија.

**Намалување на телесната тежина како резултат од дисгеузија.

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивањето на одобрието за лекот, важно е пријавување на сомневања за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани дејства на лекот преку националниот систем за пријави на несакани дејства.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Забележани се неколку случаи на предозирање (до 5 g), со појава на главоболка, мачнина, болка во горното подрачје на абдоменот и вртоглавица.

Препорачаното лекување се состои од отстранување на лекот, примарно со примена на активен јаглен, и примена на симптоматско потпорно лекување ако е потребно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА



Фармакотерапевтска група: антимикотици за дерматолошка примена, антимикотици за системска примена; АТК ознака: D01BA02

Тербинафинот е алиламин со широк спектар на антимикотичко дејство. При ниски концентрации дејствува фунгицидно против дерматофити, мувла и одредени диморфни габи. Дејството против квасци е фунгицидно или фунгистатско, зависно од видот.

Тербинафинот специфично интерферира со биосинтезата на габични стероли во рана фаза и така доведува до недостаток на ергостерол и интрацелуларна акумулација на сквален, што резултира со смрт на габичните клетки. Тербинафинот дејствува преку инхибиција на сквален епоксидазата во клеточната мембрана на габите. Ензимот на сквален епоксидазата не е врзан за системот на цитохром P450. Тербинафинот не влијае врз метаболизмот на хормоните нити врз други лекови.

Кога се применува орално, лекот се акумулира во кожата во концентрации поврзани со фунгицидното дејство.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

По оралната примена, тербинафинот добро се апсорбира (>70%) и апсолутната биорасположивост на тербинафинот од таблетите е приближно 50% како резултат на метаболизмот при првото поминување низ црниот дроб. По внесување на еднакратна орална доза од 250 mg тербинафин, средната максимална концентрација во плазмата од 1,30 µg/ml се постигнува во рамките на 1,5 час по примената. Во состојба на динамичка рамнотежа (70-процентната состојба на динамичка рамнотежа се постигнува за приближно 28 дена), максималната концентрација на тербинафинот била 25% поголема и AUC во плазмата е зголемен 2,3 пати во споредба со еднакратната доза. Врз биорасположивоста на тербинафинот умерено влијае храната (зголемување на AUC помало од 20%), што не бара приспособување на дозата.

Дистрибуција

Тербинафинот силно се врзува кон белковините на плазмата. Брзо минува низ кожата и се акумулира во липофилниот рожнат слој. Се излучува и во себумот, така што достигнува високи концентрации во фоликулите на влакната, косата и кожата богата со себум. Постои исто така доказ дека тербинафинот влегува и во плочата на ноктите во првите неколку седмици од почетокот на лекувањето.

Биотрансформација

Тербинафинот брзо и опсежно се метаболизира преку најмалку седум CYP изоензими при што главен придонес имаат CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C19. Со биотрансформација настануваат метаболити без антимикотично дејство, кои претежно се излучуваат преку урината.

Елиминација



Од зголемувањето на AUC во плазмата може да се пресмета ефективниот полуживот од ~30 часа. Примената на повеќекратни дози по кои следеше екстензивно земање на примероци на крв откри трофазна елиминација со терминален полуживот од приближно 16,5 дена.

Посебни групи на болни

Не се забележани промени на фармакокинетиката зависно од возраста, но брзината на елиминација може да биде намалена кај болни со оштетена функција на бубрезите или црниот дроб, што како последица има зголемувањето на нивото на тербинафин во крвта.

Фармакокинетичките испитувања на еднократни дози кај болни со оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот <50 ml/min) со постојна болест на црниот дроб покажале дека клиренсот на тербинафин може да биде намален за околу 50%.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

При долготрајно испитувања (до година дена) кај стаорци и кучиња не се забележани значајни токсични ефекти при орални дози од околу 100 mg/kg/ден. При високи орални дози утврдено е дека црниот дроб, а можеби и бубрезите, се потенцијални целни органи.

Во двогодишното испитување на карциногеност кај глувци (примена *per os*), сè до доза од 130 mg/kg/ден за мажјаците и 156 mg/kg/ден за женките, не се пронајдени никакви неопластични или други абнормални наоди кои би можеле да се припишат на примената на тербинафин. Во двогодишното испитување на карциногеност кај стаорци (примена *per os*), при најголемата применувана доза (69 mg/kg/ден) е забележана зголемена зачестеност на тумор на црниот дроб кај мажјаците. Се покажа дека промените кои можат да се доведат во врска со пролиферацијата на пероксизомите, се специфични за тој вид, бидејќи не беа забележани при испитувањата на карциногеност на тербинафинот кај глувци, кучиња или мајмуни.

За време на испитувањето на ефектите од примената на високи дози кај мајмуни забележани се нарушувања на рефракцијата во ретината (нивото на нетоксичност било 50 mg/kg). Тие нарушувања се поврзани со наодот на метаболити на тербинафинот во окуларното ткиво и се повлечени по прекин на примената на лекот, без промени во хистолошката слика.

Стандардната група на *in vitro* и *in vivo* испитувања на генотоксичноста не укажала на мутаген или кластоген ефект на тербинафинот.

Исто така, не се забележани штетни ефекти врз плодноста и другите параметри на репродукцијата при испитувањата кај стаорци и зајаци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ



натриум скробогликолат, вид А
целулоза, микрокристална
хипромелоза
силициум-диоксид, колоиден, безводен
магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

5 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригинално пакување заради заштита од светлина.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

14 (1x14) таблети во PVC//Al блистер.

**6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА
ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ**

Нема посебни барања.

**7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје**

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р. Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика а.д.
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
ТЕРБИНАКС 250 mg таблети:**

**9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА
ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ТЕРБИНАКС 250 mg таблети:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

